

**Die Hepatitis epidemica
im Säuglingsalter
mit besonderer Berücksichtigung
der Differentialdiagnose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

André Méan

von Payerne (Waadt)



1951

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
der Professoren Roulet und Freudenberg
Tag der Promotion: 17. Mai 1950.



Sonderdruck aus «Annales Paediatrici», Vol. 176, Nr. 4

Einleitung.

Die Hepatitis epidemica im Säuglingsalter wird in der pädiatrischen Literatur als eine Seltenheit beschrieben. Viele Lehrbücher (Abts. Pediatrics 1924; Hdb. der Kinderheilkunde *Pfaundler*, 1931; Lehrb. der Kinderheilkunde *Bamberger*, 1944; Diseases of Children *Garrod*, 1949) geben keine Angaben über den Verlauf und über die Häufigkeit der Affektion im ersten Lebensjahr. Aus den anderen Lehr- und Handbüchern entnehmen wir folgendes: «Die Gelbsucht ist bei den Säuglingen eine Seltenheit» (Hdb. der Kinderheilkunde *Pfaundler*, 1910), der Icterus catarrhalis (bzw. der epidemische Ikterus) ist bei den Säuglingen sehr selten (Lehrb. der Säuglingskrankheiten *Finkelstein*, 1938; Lehrb. der Kinderheilkunde *Feer*, 1941; Hdb. der Kinderheilkunde *Pfaundler*, Ergänzungsband 1942; Pathologie Infantile, 1943), «Säuglinge erkranken sozusagen nie an Hepatitis epidemica» (Einführung in die Kinderheilkunde *Glanzmann*, 1946). Im Lehrb. der Kinderheilkunde von *Degkwitz*, 1933, schätzen *Freudenberg* und *Brühl* die Häufigkeit der Hepatitis epidemica im ersten Lebensjahr auf 0,8%. In der Literatur sind folgende Fälle erwähnt: *Meinert* (1890) 5, *Neumann* (1899) 5, *Skörmin* (1902) 2, *Flesch* (1904) 1, *Stransky* (1922) 2 — einer persönlich und einer von *Langer* zitiert —, *Piaggio-Gurzon* (1928) 1, *Reber* (1930) 1, *Popovici-Lucca* (1932—1933) 2 — deren einer fraglich —, *Haßmann* (1939) 1, von *Bormann* (1940) — erwähnt einen Fall von *Stern* —, *Almering* (1941) 4, *Cathala* (1941) 1, *Lys* (1941—1943) 3 (die Häufigkeit der Hepatitis epidemica im Säuglingsalter schätzt er auf 0,4%); im ganzen ca. 28 Fälle. Es ist bei den älteren Fällen schwer zu beurteilen, ob man es einwandfrei mit einer Hepatitis epidemica zu tun hat;

wir haben uns bemüht, nur die wahrscheinlichsten anzunehmen. Die Hepatitisfälle der Literatur, die in eine akute gelbe Leberatrophie übergegangen sind, werden hier nicht besprochen, sie sind im pathologischen Abschnitt dieser Arbeit erwähnt.

Es würde zu weit führen, wenn man die verschiedenen Meinungen über die Hepatitis epidemica und den «Icterus catarrhalis» oder «Icterus simplex» (in seinen Formen: idiopathischer, sporadischer oder katarrhalischer Ikterus) besprechen würde. Nach *Almering, von Bormann, Freudenberg* und *Brühl, Gutzeit, Meier, Roulet, Ruge, Wallgren* läßt sich weder klinisch noch epidemiologisch eine Hepatitis epidemica von einem Icterus catarrhalis unterscheiden. *Flindt* hatte schon vor 50 Jahren die Krankheit beschrieben und richtig als Infektionskrankheit beurteilt. Noch früher (1880) finden wir bei *Birch-Hirschfeld* im 4. Band des *Gerhardschen Handbuches* Hinweise auf Ikterusepidemien bei Kindern, die sich auf Beobachtungen *Rehns* im Jahre 1868/69 beziehen.

Diese Affektion kann in eine akute gelbe Leberatrophie (*von Bormann, Boxbüchen, Findlay* und *Dunlop, Gasser, Geiser, Herlitz* und *Norlén, Hirschberger, Jungel, Selander, Wallgren, Ziegler*) und in eine Cirrhose (*Krarup* und *Roholm, Marchand, Selander, Wallgren*) übergehen. *Freudenberg* und *Brühl* bemerken: «Manche kryptogene kindliche Cirrhosen sind auf unbemerkt verlaufende Hepatitiden zurückzuführen.»

Die ätiologische Frage der Hepatitis epidemica wird hier nicht besprochen, denn unsere Fälle bringen in dieser Beziehung nichts Neueres. Die meisten gegenwärtigen Pädiater und Internisten nehmen eine Infektionskrankheit an. Sie ist am ehesten durch ein Virus bedingt.

In der folgenden Arbeit findet man einige klinische und pathologische Beobachtungen über 10 Fälle von Hepatitis epidemica (9 Säuglinge und ein Kleinkind), die im Kinderspital Basel und in der pathologisch-anatomischen Anstalt Basel in den Jahren 1944—1949 untersucht worden sind.

Die Grenzen dieser Arbeit würden überschritten, wenn man hier alle Hepatitiden im Säuglingsalter erwähnen würde. Solche Affektionen sind selten und die Beobachtungen so spärlich, daß ihre Beurteilung erschwert wird. Sie sind schon bekannt als Begleiterscheinungen bei Sepsis, bei Colipyurie, bei Infektionskrankheiten; aber als eigentliche Leberaffektion, wie die Hepatitis epi-

demica, bedeuten sie eine Seltenheit. Die Gelbsucht mechanischer Natur — Mißbildungen, Atresie, Kompression durch einen extrahepatischen Prozeß — ist bei den Säuglingen noch relativ häufig, wird aber ebenfalls nicht besprochen und der Morbus gravis haemolyticus und der hämolytische Ikterus auch nicht. Zwischen 1944 und 1949 gab es aber im Kinderspital Basel 3 eigenartige Gelbsuchtsfälle. Jeder war als seltenes Krankheitsbild interessant und dazu von Nutzen bei der Differentialdiagnose der Hepatitis epidemica, so daß sie in dieser Arbeit mit Recht Platz finden.

Beschreibung der Fälle.

FALL 1: 3 Wochen alter Säugling, geboren am 16. 4. 1949 (Geburtsgewicht 1950 g), wurde als Frühgeburt (8 Wochen) am gleichen Tag ins Kinderspital Basel eingewiesen. Der Knabe hatte einen kurzdauernden Icterus neonatorum mit leichter Erhöhung der Prothrombinzeit, welche unter Synkavit wieder normal wurde.

5. 5. 49: Das Kind trinkt seit gestern schlecht und muß sondiert werden. Es hat häufig spritzende schleimige Stühle (Fett +, Fettsäure neg.).

8. 5. 49: Trotz Teepause noch schlechte Hungerstühle. Das Kind bekommt abgerahmte Frauenmilch. Die Haut ist ikterisch. Die Leber überragt den Rippenbogen um etwa 2 Querfinger.

9. 5. 49: Das Kind sieht verfallen aus, trinkt schlecht. Die ikterische Hautverfärbung nimmt zu. Eine Bluttransfusion (40 ccm gruppengleich) ist gut ertragen worden.

10. 5. 49: Der Urin ist dunkel, sein Befund ist aber normal. Der Stuhl enthält keine pathogenen Darmbakterien.

11. 5. 49: Urin: Eiweiß opal, Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen neg. Gewichtsabnahme (100 g) seit 5. 5. 49.

14. 5. 49: Das Allgemeinbefinden ist nicht besser. Eine nochmalige Bluttransfusion (40 ccm) wird gut ertragen. Blut: Bilirubin 8,2 mg%. Stuhl hell, ohne Gallenfarbstoff. Allmähliche Zunahme des Gewichts.

17. 5. 49: Besserung. Das Kind trinkt ordentlich. Der Ikterus ist verschwunden. Die Leber scheint etwas kleiner zu sein. Urin: nur Spur Eiweiß. Stuhl enthält Gallenfarbstoff. Bluttransfusion (40 ccm).

20. 5. 49: Stuhl: Fett + + +, Fettsäure + + +, Stärke neg. Wegen der schlechten Fettverdauung wird glykocholsaures Natrium gegeben.

26. 5. 49: Kein Ikterus mehr. Die Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Besserung der Fettverdauung unter glykocholsaurem Natrium.

2. 6. 49: Stuhl: Fett Spur, Fettsäure +.

10. 6. 49: Fettverdauung normalisiert. Blut: Hämoglobin 110%, Erythrocyten 4 300 000.

20. 6. 49: Keine Symptome der durchgemachten Hepatitis mehr.

Epikrise: Es handelt sich klinisch um einen typischen Fall einer Hepatitis epidemica in einem frühen Lebensabschnitt und bei einer Frühgeburt.

Der Neugeborenen-Ikterus verschwand am 12. Lebenstag, worauf das Kind 11 Tage frei vom Ikterus war. Dann setzten Diarrhoen und erneuter Ikterus, tiefdunkle Harnfarbe und Fettstühle ein. Es tritt kein Fieber auf. Das Kind erholt sich auffallend rasch von dieser Erkrankung und gedeiht weiter vorzüglich.

FALL 2: 3 Wochen alter Säugling, geboren am 21. 1. 1949 (Geburtsgewicht 3280 g) — 2 Wochen zu früh —, wurde mit 8 Tagen ins Kinderspital Basel wegen habituellen Erbrechens eingewiesen, das dann bei Verabreichung von 8 Mahlzeiten rasch verschwand.

11. 2. 49: Der Knabe erbricht. Blut: Hämoglobin 134%, Erythrocyten 5 900 000 (vgl. die Gewichtskurve von diesem Tage an).

15. 2. 49: Seit einigen Tagen Erbrechen mit Gewichtsabnahme. Temperatur am Morgen 37,8°. Die Stühle sind häufig und dünn. Es werden Infusionen verabreicht, dazu nach einer Diarexteepause, Ursa II mit Penicillin — $4 \times 20\,000$ E. — und Streptomycin — 4×100 mg — (beides täglich peroral) gegeben.

16. 2. 49: Das Kind ist sehr matt, erbricht immer noch. Kein Fieber mehr. Leichte Gelbfärbung der Haut im Gesicht. Die Leber ist am Rippenbogen zu palpieren. Urin: Eiweiß (+), Bilirubin ++, Urobilin ++, Urobilinogen (+).

18. 2. 49: Leichte Besserung. Ikterus kaum sichtbar. Blut: Bilirubin 5,0 mg%, Takata neg. Urin: Eiweiß opal, Bilirubin und Urobilinogen neg., Urobilin: ++++. Stühle fester und entfärbt.

25. 2. 49: Seit 2 Tagen wiederholtes Erbrechen, wässrige Stühle. Der Knabe ist sehr matt, graublaß. Temperatur am Abend 37,4°. Urin: Urobilin +, vereinzelte granulierte und hyaline Zylinder. Es werden Dauertropfinfusion, Streptomycin — 4×100 mg — und Penicillin — $4 \times 20\,000$ E. — peroral gegeben.

26. 2. 49: Das Kind ist unruhig. Temperatur morgens 37,5°, abends 37,3°. Blut: Bilirubin 1,0 mg%. Urin: Urobilin +, Urobilinogen (+).

1. 3. 49: Das Kind trinkt gut und ist aufgedunsen (Gewichtszunahme 1 kg). Kein Fieber mehr. Die Dauertropfinfusion wird weggenommen. Die Leber ist nicht vergrößert, der Ikterus ist verschwunden. Urin: Urobilin ++. Stühle ordentlich, etwas schleimig. Gesichtsexanthem (Penicillin- oder Streptomycin-überempfindlichkeit?).

2. 3. 49: Blut: Hämoglobin 109%, Erythrocyten 4 500 000, Leukocyten 14 900, Metamyelocyten 0,5%, Neutro. stabk. 8,5%, Neutro. segm. 11%, Eosinophile 24%, Monocyten 5,5%, Lymphocyten 50,5%. Prothrombinzeit 40 s, Kontrolle 30 s.

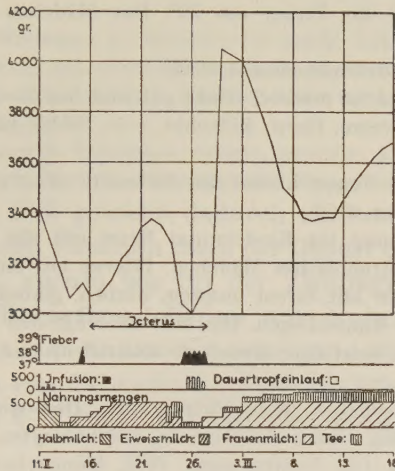
10. 3. 49: Nach der mehrtägigen Abnahme bleibt das Gewicht stehen. Blut: Bilirubin 1,2 mg%, Takata neg. Hayem-Kurve normal. Prothrombinzeit 20 s, Kontrolle 30 s. Die Stühle sind seltener mit wenig Schleimbeimengung. Ekzematoïd im Gesicht, am Hals und an der Brust.

17. 3. 49: Vorzügliches Gedeihen. Prothrombinzeit wie spätere Blut- und Urinkontrollen ergeben normale Werte.

Epikrise: Klinisch handelt es sich um eine typische Hepatitis epidemica, die bei einem Säugling von 3 Wochen nach Unterbrechung des guten Gedeihens unter Erbrechen, mit vermehrten Stühlen, leichter Febrilität, Bilirubinurie, Urobilinurie und Leu-

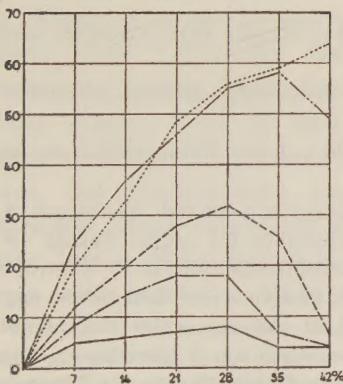
kocytose verläuft. Das Kind erholt sich von dem Zustand auffallend rasch, allerdings unter Anwendung von Frauenmilch und fettfreier Buttermilch. Das spätere Gedeihen ist ungestört, außer durch ekzematoide Hautveränderungen.

FALL 3: 3 Monate alter Säugling, geboren am 7. 1. 1948, Zwillingssfrühgeburt (Geburtsgewicht 2100 g). Das Mädchen hatte wie seine Zwillingsschwester einen typischen Morbus haemolyticus neonatorum (Vater Rhesus +, Mutter

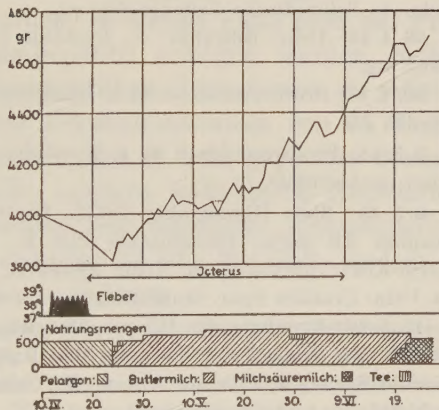


Fall 2. Gewichtskurve.

Fall 3. Hayem-Kurven.



Gewichtskurve.



- Nephelometrie am 26. 4. 48 (7. Ikterus-Tag)
- Nephelometrie am 8. 5. 48 (19. Ikterus-Tag)
- Nephelometrie am 24. 5. 48 (35. Ikterus-Tag)
- Nephelometrie am 7. 6. 48 (49. Ikterus-Tag)
- Nephelometrie am 21. 6. 48 (63. Ikterus-Tag)

Ordinate = Trübungsgrade

Abszisse = Mischungsverhältnis von Serum und Lösung.

Rhesus neg., Mädchen Rhesus +). Antikörper im Blut der Mutter wurden nachgewiesen. Es bestand ein mittelschwerer Ikterus ohne Zeichen von Kernikterus, hingegen starke Anämisierung. Unter Bluttransfusion und Ernährung mit der inaktivierten Muttermilch wurde das Kind am 14. 2. 1948 vom Kinderspital geheilt entlassen.

10. 4. 48: Das Mädchen ist müde und trinkfaul. (Vgl. die Gewichtskurve von diesem Tage an.)

12. 4. 48: Temperatur 39,4°. Der Arzt findet eine Pharyngitis. In der folgenden Woche bleibt das Fieber um 38°. Das Mädchen trinkt schlecht, ist «müdig».

17. 4. 48: Durchfall; Stuhl einmal weiß.

19. 4. 48: Das Kind ist munter, trinkt gut und hat übrigens nie erbrochen. Ein Ikterus ist aufgetreten. Harn: Bilirubin ++. Stühle häufig — 4- bis 5mal täglich — und dünn.

In den folgenden Tagen nimmt die Gelbsucht eher zu; Stuhl manchmal gelb, ab und zu wieder weiß.

24. 4. 48: Einweisung ins Kinderspital Basel mit der Diagnose Hepatitis epidemica. Etwas dystrophisches Mädchen. Ikterus mit einem Stich ins Grünliche. Die Leber reicht mit ihrem unteren, derben, glatten Rand bis 2 Querfinger unterhalb den Rippenbogen. Die Milz überragt den linken Rippenbogen um 1 Querfinger, sie weist eine vermehrte Konsistenz und einen glatten Rand auf. Kein Ascites.

26. 4. 48: Gutes Gedeihen. Kein Fieber. Blut: Hämoglobin 91%, Erythrocyten 4 290 000 (mäßige starke Anisocytose, Retikuloocyten 30%), Leukocyten 13 900 (Neutro. stabk. 1%, Neutro. segm. 40%, Monocyten 9%, Lymphocyten 50%), Thrombocyten 360 000. Weltmann 8, Phosphatase 36,7 E., Bilirubin 6,2 mg%, Takata ++, Hayem-Kurve (siehe Kurve). Urin: Eiweiß Spur, Bilirubin und Urobilinogen neg., Urobilin +. Stuhl: Fett (+), Fettsäure (+), Stärke +, Schmidtsche Gallenprobe neg.

28. 4. 48: Urin: Bilirubin +, Urobilin (+). Stühle: Fett, Fettsäure und Stärke neg.

30. 4. 48: Prothrombinzeit 43 s, Kontrolle 30 s. Stühle gelblich. Allgemeinbefinden gut.

3. 5. 48: Prothrombinzeit 46 s, Kontrolle 28 s. Keine Rhesusantikörper im Serum nachweisbar.

8. 5. 48: Blut: Hämoglobin 104%, Erythrocyten 4 600 000, Weltmann 8, Phosphor 3,8 mg%, Phosphatase 22,4 E., Bilirubin 6,7 mg%, Takata +, Hayem-Kurve pathologisch. Trotz Synkavit, Prothrombinzeit 40 s, Kontrolle 28 s. Urin: Urobilin Spur. Stuhl: Stärke +, Fett, Fettsäure und Gallenprobe neg.

15. 5. 48: Zunahme des Ikterus. Das Kind ist «hässig», weint viel, nimmt nicht zu. Die derbe Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger. Blut: Bilirubin 9,3 mg%, Calcium 10,1 mg%. Gefärbte Stühle. Beginn der Therapie mit Methionin und Cholinchlorid.

18. 5. 48: Das Kind hat ein gelbgrünliches Hautkolorit. Urin: Urobilin (+), Bilirubin und Urobilinogen neg., reichliche Leucinkugeln, Cystinkristalle, Cystinreaktion +. Prothrombinzeit 27 s, Kontrolle 27 s. Leichte rachitische Knochenveränderungen (Verabreichung von Vi De).

24. 5. 48: Blut: Weltmann 7, Phosphor 5,9 mg%, Phosphatase 27,5 E., Bili-

rubin 5,6 mg%, Takata (+), Hayem pathologisch. Urin: Vereinzelte Leucinkugeln, keine Cystinkristalle, Cystinreaktion neg.

28. 5. 48: Das Kind lächelt selten, aber spielt. Abnahme des Ikterus. Leber immer noch gleich vergrößert, Milz nicht vergrößert, nicht mehr palpabel.

7. 6. 48: Blut: Hämoglobin 99%, Erythrocyten 4 630 000, Weltmann 7, Phosphor 6,4 mg%, Phosphatase 42,5 E., Bilirubin 3,8 mg%, Takata (+), Hayem normal. Prothrombinzeit 29 s, Kontrolle 31 s.

11. 6. 48: Besserung. Die Haut ist hell, die Skleren sind aber noch deutlich gelb. Urin: normal.

21. 6. 48: Blut: Weltmann 6, Bilirubin 0,9 mg%, Takata (+), Gesamt-Eiweiß 7,1 g%, Albumin 5,1 g%, Globulin 2,0 g%, Hayem normal. Prothrombinzeit 26 s, Kontrolle 29 s. Urin: normal. Das Fett wird ertragen. Stuhl: Fett und Fettsäure neg. Stärke (+).

26. 6. 48: Spitaliaustritt: Eutrophes, rosiges, lebhaftes Kind. Die Skleren sind nur eine Spur ikterisch. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

Epikrise: Der Fall gewinnt dadurch ein besonderes Interesse, als bei dieser kleinen Patientin nach der Geburt ein schwerer Morbus haemolyticus, ebenso wie bei der Zwillingschwester aufgetreten war. Die Rhesuskonstellation war typisch. Die Erholung jedoch verlief bis zur Entlassung sehr gut. Nach wiederholten Bluttransfusionen war die Anämie vollständig behoben, der Ikterus verschwand nach 3 Wochen. Zeichen von Kernikterus hatten nie bestanden.

Im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten setzt dann eine Hepatitis ein, deren Verlauf recht schwer ist. Klinisch war eine Progredienz des Krankheitsbildes während der ersten 3 Wochen auffällig, erst in der 4. Woche ging der Prozeß zurück. In diesem Falle muß das Problem einer homologen Serumhepatitis erwogen werden. Selbst wenn man schon die erste durchgeführte Transfusion als infizierend ansieht, wird der übliche Inkubationstermin von 95 Tagen kaum erreicht. Es kommt hinzu, daß es kein gepooltes Plasma war, das transfundiert wurde, sondern individuelle Einzelblutspenden. Diese Umstände machen eine homologe Serumhepatitis sehr wenig wahrscheinlich, vielmehr ist eine Hepatitis epidemica von recht schwerem Verlauf anzunehmen.

FALL 4: 3 Monate alter Säugling, geboren am 2. 1. 1948 (Geburtsgewicht 2680 g), war vom 5. 1. 1948 bis 27. 1. 1948 wegen einer Melaena neonatorum leichten Grades im Kinderspital Basel. Die Normalisierung der Prothrombinzeit ließ etwas lange auf sich warten. Eine Bluttransfusion wurde beim Mädchen nicht gemacht.

6. 4. 48: Urin dunkelgelb.

7. 4. 48: Das Mädchen ist munter, trinkt gut; der Stuhl ist am Morgen grauweiß.

8. 4. 48: Die Mutter merkt, daß das Kind gelblich ist.

10. 4. 48: Einweisung ins Kinderspital Basel mit der Diagnose: Hepatitis. Status: Eutropher, gut entwickelter Säugling. Haut blaß mit einem Stich ins Gelbliche. Skleren deutlich gelb. Andeutung von Rosenkranz am Thorax. Leber überragt mit einem derben Rand den Rippenbogen um 2 Querfinger. Milz nicht vergrößert. Kein Fieber. Blut: Hämoglobin 81%, Erythrocyten 4 000 000, Leukocyten 15 700 — Neutro stabk. 6%, Neutro. segm. 37%, Mono-cyten 5%, Lymphocyten 52%. Prothrombinzeit 57 s, Kontrolle 39 s. Urin: Eiweiß neg., Urobilin (+), Bilirubin +.

12. 4. 48: Das Mädchen trinkt gut, sieht munter aus. Da der Stuhl acholisch ist, wird es mit Buttermilch ohne Fettanreicherung ernährt. Keine Gewichtszunahme. Blut: Weltmann 6, Calcium 11 mg%, Phosphor 5,8 mg%, Phosphatase 60 E. (!), Bilirubin 4,3 mg%, Hijmans v. d. Bergh direkt ++++, indirekt +++. Prothrombinzeit 35½ s, Kontrolle 32 s (nach Synkavit normalisiert).

17. 4. 48: Gutes Allgemeinbefinden. Keine Gewichtszunahme. Da kein Fett im Stuhl ausgeschieden wird, wird Buttermilch mit 1% Fett angereichert. Urin goldgelb, enthält Spuren von Urobilin.

20. 4. 48: Normale Prothrombinzeit — 33½ s, Kontrolle 30½ s — ohne Vorbehandlung mit Synkavit. Gewichtszunahme.

26. 4. 48: Haut rosig, nur die Skleren sind noch spurweise gelb. Blut: Weltmann 8, Bilirubin 1,4 mg%, Takata (+), Hijmans v. d. Bergh dir. (+), ind. (+), Hayem-Kurve normal. Urin: Urobilin +.

28. 4. 48: Zunahme des Gewichts. Leber überragt den Rippenbogen um 1½ Querfinger. Kein Gallenfarbstoff im Katheterurin.

8. 5. 48: Blut: Weltmann 6, Phosphor 5,6 mg%, Phosphatase 38,7 E., Bilirubin normal, Takata neg., Hijmans v. d. Bergh dir. wie ind. neg. Prothrombinzeit 25 s, Kontrolle 28 s.

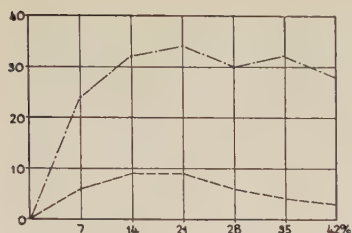
10. 5. 48: Prothrombinzeit 24 s, Kontrolle 25 s.

12. 5. 48: Spitalaustritt. Eutrophes, rosiges Kind. Kein Ikterus mehr. Die Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger, ist noch derb. Das Gewicht nimmt allmählich zu.

Epikrise: Es handelt sich bei diesem Kinde um eine typische Hepatitis epidemica von leichterem Verlauf. In diesem Fall braucht die homologe Serumhepatitis nicht erörtert zu werden, da das Kind niemals irgendwelche Transfusionen erhalten hat. In epidemiologischer Hinsicht ist zu bemerken, daß dieses Kind gleichzeitig mit dem vorhererwähnten Falle 2 bis 3 Monate vorher auf der Säuglingsabteilung hospitalisiert war. Beim Austritt bestehen noch leichte Symptome von Hepatitis.

FALL 5: 3½ Monate alter Säugling, geboren am 27. 6. 1948 — Frühgeburt (2 Wochen) mit einem Gewicht von 2820 g —, hatte einen Icterus neonatorum leichten Grades. Vom 13. 8. 1948 bis 1. 10. 1948 im Kinderspital Basel wegen einer Prätoxikose bei Enterocolitis; Heilung unter Behandlung mit subkutaner Infusion, Diarex und Frauenmilch. Eine Bluttransfusion wurde am 20. 8. 1948 (gruppengleich, Rhesus +) reaktionslos ertragen.

15. 10. 48: Der Knabe hat 39,0° Fieber.



Fall 5. Hayem-Kurven.

- - - - (Nephelometrie) am 21. 10. 48

- - - - (Nephelometrie) am 11. 11. 48

Ordinate = Trübungsgrade

Abszisse = Mischungsverhältnis von
Serum und Lösung.

16. 10. 48: Temperatur 39,5°. Zahlreiche wässrige, spritzende Stühle ohne Schleim und Blutbeimengung.

17. 10. 48: Temperatur 37,9°. Die Durchfälle dauern an. Das Kind erbricht mehrmals und wird ins Kinderspital Basel mit der Diagnose einer beginnenden Intoxikation eingewiesen. Status: Haut dunkel, mit einem Stich ins Grüne. Turgor vermindert. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Blut: Hämoglobin 89%, Erythrocyten 3 600 000. Nach einer Infusion fängt das Kind zu trinken an, ohne darauf zu erbrechen. Therapie: Formo-Cibazol, Eiweißmilch.

19. 10. 48: Das Kind wird deutlich ikterisch. Skleren gelb. Milz nicht vergrößert. Gewichtszunahme. Urin: Eiweiß opal, Bilirubin +, Urobilin +.

21. 10. 48: Blut: Weltmann 6, Bilirubin 4,9 mg%, Takata +, Hijmans v. d. Bergh dir. +, ind. +, Hayem-Kurve pathologisch, Prothrombinzeit 38 s, Kontrolle 28 s. Stuhl: Fett neg., Fettsäure ++, Stärke +, dünn. Kein Fieber, kein Erbrechen.

23. 10. 48: Blut: Hämoglobin 85%, Erythrocyten 3 920 000. Prothrombinzeit 30½ s, Kontrolle 30 s nach Synkavit. Gewichtsabnahme — 150 g — seit dem 23. 10. 48.

25. 10. 48: Prothrombinzeit 28 s, Kontrolle 30 s. Urin: Eiweiß Spur, einige hyaline Zylinder.

28. 10. 48: Blut: Bilirubin 4,7 mg%, Takata +, Thymoltest +.

30. 10. 48: Gutes Gedeihen, Gewichtszunahme. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Stühle gut. Absetzung des Formo-Cibazol.

11. 11. 48: Blut: Weltmann 5, Bilirubin normal, Takata (+), Hayem-Kurve normal.

15. 11. 48: Blut: Hämoglobin 84%, Erythrocyten 4 000 000, Leukocyten 5200 — Neutro stabk. 1,5%, Neutro. segm. 31,5%, Eosinophile 2%, Basophile 0,5%, Monocyten 12,5%, Lymphocyten 52,5%.

19. 11. 48: Urin normal. Stühle gelegentlich schaumig.

2. 12. 48: Das Kind erhält Vollmilchbrei, es geht ihm gut. Blut: Hämoglobin 102%, Erythrocyten 5 310 000, Leukocyten 12 400 — Neutro. stabk. 1,0%, Neutro. segm. 29%, Eosinophile 1%, Monocyten 6%, Lymphocyten 63%. Stuhl: Fett neg., Fettsäure ++, Stärke (+), dünn. Im Dezember hat das Kind noch eine Grippe.

24. 12. 48: Spitaliaustritt. Kein Ikterus mehr. Die Leber ist nicht mehr vergrößert. Guter Allgemeinzustand. Blut: Weltmann 5, Takata neg.

Epikrise: Bei diesem Kinde schließt die Erkrankung an Hepatitis an ein Zustandsbild von Enteritis an. Das Kind war 2 Wochen vorher von der Säuglingsabteilung entlassen worden, wo es wegen

Enterocolitis und Prätoxikose hospitalisiert war. Bei dem kurzen Abstand der beiden Erkrankungen kann homologe Serumhepatitis ausgeschlossen werden. Der Verlauf der Hepatitis war leicht. Epidemiologisch spielt wahrscheinlich eine Pflegerin eine Rolle, die den Knaben behandelt hatte und selbst eine Hepatitis epidemica durchmachte.

FALL 6: 4½ Monate alter Säugling. Das 2290 g schwere erste Kind (Geburtsgewicht 2710 g) wird am zehnten Lebenstag in das Kinderspital Basel wegen einer Nasendiphtherie eingewiesen. Nach Injektion von 1000 E. Diphtherieheilserum und Verwendung von Cibazolnasensalbe rasche Reinigung der Nase. Von Anfang an fällt aber auf, daß das Kind häufig erbricht. Es nimmt trotz intravenöser Bluttransfusion nicht zu. Im 3. Monat wird eine Magendarm-Röntgenserie durchgeführt und ein Brachyoesophagus diagnostiziert. Das Kind wird steil gelagert und nur in senkrechter Lage gefüttert. Es erbricht weniger häufig, nimmt etwas zu, bleibt aber atrophisch, zart und blaß.

Mit 4½ Monaten, vom 23. 3. 1946 ab, treten Fieberzacken auf.

25. 3. 46: Häufiges Erbrechen. Harn normal.

27. 3. 46: Das Kind trinkt nicht, erbricht bräunliche Massen, nimmt stark ab. Infusion wird gegeben.

28. 3. 46: Leidendes Aussehen. Das Kind jammert hie und da, erbricht immer noch und trinkt schlecht. Am Abend 38,8°. Stuhl dunkel, schwarzbraun. Eine Bluttransfusion (60 ccm von der Mutter) wird gegeben und reaktionslos ertragen. Infusionen werden weiter gegeben. Blut: Leukocyten 8800 — Neutro. stabk. 14%, Neutro. segm. 22,5%, Monocyten 8%, Lymphocyt. 55,5%. Prothrombinzeit 28 s, Kontrolle 26 s.

29. 3. 46: Temperatur am Morgen 37,0°, am Abend 38,0°. Man versucht Bauchlage und eine 12malige Fütterung. Kein Erbrechen. Stuhl: Benzidin ++. Urin: Bilirubin-Spuren.

30. 3. 46: Temperatur — 37,5°, 37,7° —. Erneutes Erbrechen. Skleren spurweise gelblich. Leber überragt den Rippenbogen um 1½ Querfinger. Gewichtsabnahme. Urin: dunkelgelb, Bilirubin +.

1. 4. 46: Vermehrtes und blutiges Erbrechen. Temperatur 37,0°, 38,4°. Skleren gelb, Haut leicht ikterisch. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Blut: Bilirubin 6,4 mg%, Hijmans v. d. Bergh dir. und ind. +. Urin: Bilirubin (+), Urobilinogen neg. Stuhl: Benzidin ++, Gallenfarbstoff neg.

2. 4. 46: Das Kind ist sehr matt, wimmert, verdreht etwas die Augen. Kein Fieber mehr. Blut: Hämoglobin 100%, Erythrocyten 5 030 000 (Exsikkose!).

3. 4. 46: Tod in der Nacht. 10 Tage nach Beginn der Krankheit.

Sektion Nr. 402/46: Daumengroße Hiatushernie mit Einstülpung und Fixierung der Cardia. Ulcus der Cardiagegend mit Gefäßarrosion, und von hier aus erfolgte offenbar mehrzeitige Blutung in den Magendarmkanal. Schwere Anämie. Ziemlich starke Exsikkose.

Hepatitis epidemica: Ziemlich ausgedehnte Lebernekrosen bei diffuser Hepatitis, starker Ikterus und Verfettung der Leber, leichter Ikterus der Haut, besonders des Gesichtes. Ikterisch verfärbter Ascites. Stauung des Gehirns mit leichtem Ödem. Mäßige Stauung der Nieren mit Nekrose.

Säugling von 51 cm Länge, mit einem Gewicht von 3100 g, für das Alter unentwickelt und stark abgemagert.

Leber: Überragt Rippenbogen um 1 Querfinger, 171 g schwer (Zunahme¹ 38%), von ziemlich fester Konsistenz. Oberfläche leicht gekörnt, gelblich. Auf Schnitt Gewebe putzledergelb mit eingesunkenen Stauungsstraßen. Im ganzen acinöser Aufbau erkennbar. Gallenwege durchgängig. Gallenblase mit gelblicher, klarer Galle.

Histologisch: Läppchenbau nur angedeutet; an gewissen Stellen sind die Leberzellbalken derart kollabiert, daß die Struktur des Lobulus nicht mehr erkennbar ist. Die peripheren Abschnitte sind besonders betroffen. In den äußeren Bezirken gibt es viele Vakuolen in den Leberepithellen, die bis zur Unkenntlichkeit umgewandelt sind. Vom Läppchen bleibt im Zentrum nur noch ein kleiner Rest übrig, in welchem die Zellen allerdings sehr schmal erscheinen. Die Verfettung ist ebenfalls in den peripheren Abschnitten ausgesprochen; in den Zentralen enthalten schon die Leberepithelien Fetttropfen, aber sie sind weniger groß und feiner verteilt. Die gleichen nekrotischen Veränderungen, die bei den Fällen 9 und 10 ausführlicher beschrieben sind, sind auch hier erkennbar. Die Abbildung 1 zeigt diesen ausgedehnten Untergang mit Dissoziation der Epithelien; nur die Zellen rings um die Zentralvene sind erhalten. An der Peripherie der Läppchen liegen viele tubuläre Leberzellregenerate (Abbildung 1, rings um die Vena interlobularis). Korbzellen sind nicht nachweisbar. Eine Bindegewebsneubildung hat noch nicht stattgefunden, das Gitterfasergestützte Gerüst ist wenig betroffen. In den Glissonschen Scheiden sind gelegentlich gehäuft Leukocyten anzutreffen, wie auch an den peripheren Bezirken der Läppchen, wo sie ab und zu einzeln vorkommen. Sie sind zahlreich in den Disseschen Spalträumen und schaffen manchmal auch die abgestorbenen Leberzellen weg. Galle ist nicht selten in den noch erhaltenen Teilen des Läppchengewebes in Form großer Tropfen vorhanden. Die Gallengänge sind intakt sowie die Blutgefäße, deren Inhalt kaum vermehrt ist.

Im ganzen macht das Leberbild den Eindruck einer schweren entzündlichen, toxischen Entartung. Von einer Cirrhose fehlt jede Spur.

Nieren: Graurosa mit einzelnen Renculifurchen, fest. Auf Schnitt richtige Schichtung. Histologisch: Tubuliepithelien groß, geschwollen, mit Vakuolen und spärlicher Verfettung, einige hyalintropfig zerfallend. Seltene Epithelverfälschungen. Ödem der Bowmanschen Kapsel.

Milz: 6 g schwer (Abnahme 51%), weich. Gewebe graurosa mit ganz kleinen Follikeln. Histologisch: Mittlerer Blutgehalt, sehr kleine Follikel, Pulpazellen geschwollen mit Hämosiderinablagerungen, eher viele eosinophile Leukocyten.

Darm: Im Dünndarm etwas geronnenes, bereits schwärzlich verfärbtes Blut, Schleimhaut glatt, ohne Blutung. Im Dickdarm weißlich erscheinender Kot mit Blutgerinnseln und schwarzen klebrigen Massen vermengt, Schleimhaut unauffällig.

Bauchhöhle: Etwa 50 ccm strohgelbe klare Flüssigkeit.

¹ Schwund und Zunahme des Leber- und Milzgewichtes werden im folgenden in Prozenten des für das entsprechende Geschlecht und Lebensalter von Röfle und Roulet in «Maß und Zahl in der Pathologie» bestimmten mittleren Gewichtes angegeben.

Abb. 1.

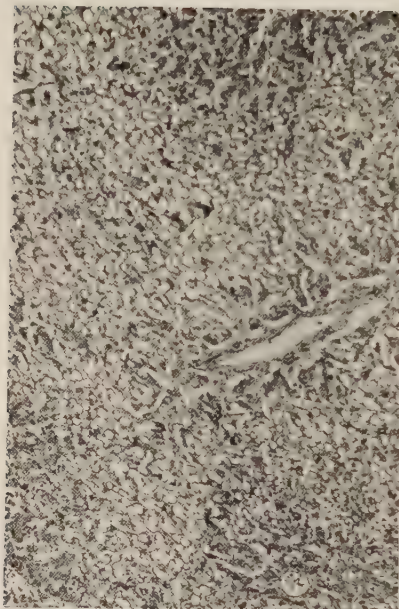


Abb. 2.

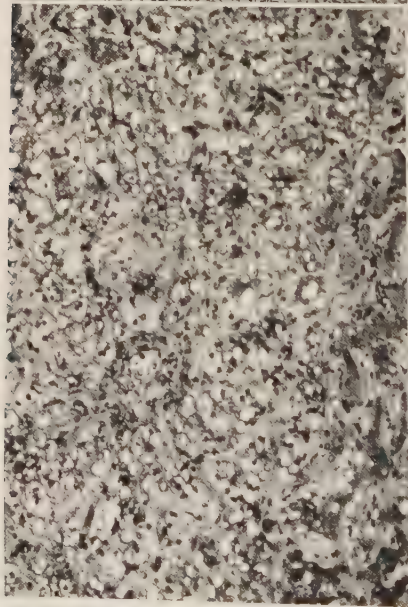
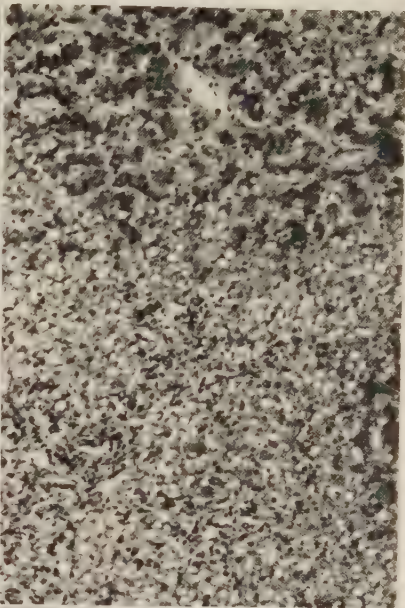


Abb. 3.

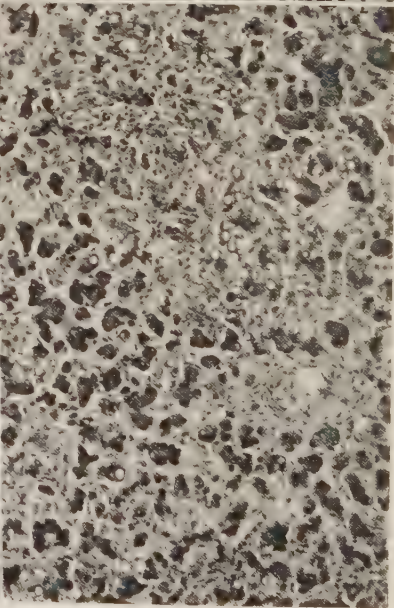


Abb. 4.

Haut: Blaß, leicht gelblich im Gesicht und am Stamm, Skleren leicht gelblich gefärbt.

Epikrise: Es handelt sich um einen Fall, der durch eine Mißbildung (Brachyoesophagus) kompliziert ist. Die klinischen Erscheinungen von Hepatitis sind diskret und werden erst gegen Ende der Erkrankung deutlich.

Der Fall ist charakteristisch für eine Hepatitis epidemica. Epidemiologisch ist die Ansteckung nicht absolut klargestellt, jedoch sind zu gleicher Zeit unter den Hausangestellten des Kinderspitals Basel mehrere Fälle von Hepatitis epidemica vorgekommen.

Ein Kontakt mit Virusträgern liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit.

Da das Kind vor der Hepatitiserkrankung schon 3 Monate im Spital war und da es in dieser Zeit wiederholte Bluttransfusionen empfangen hat, so ist die Frage der homologen Serumhepatitis zu erwägen. Die früheste Transfusion fand am 11. 1. 1946 statt, die ersten Zeichen der Hepatitis äußerten sich am 23. 3. 1946, also nach 2½ Monaten. Diese Zeit ist zu kurz für eine homologe Serumhepatitis, der eine Inkubation von 90 bis 150 Tagen zugeschrieben wird.

Abb. 1. Ausgedehnte Nekrose, Verfettung und Vakuolisierung der Leberepithelien in den peripheren Läppchenabschnitten mit sogenannter Kollapsbildung. Tubuläre Zellregenerate, besonders rings um die Vena interlobularis. Um die Zentralvene sind die Leberepithelien noch relativ gut erhalten. (Bild genau umgekehrt als bei Gelbfieber!) Diffuse Rundzelleninfiltration besonders an der Glissonschen Scheide und an der Läppchenperipherie. (Fall 6, 402/46. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 93×.)

Abb. 2. Schwere nekrotische Veränderungen mit Vakuolisierung und Verfettung der Leberepithelien. Man sieht gut, wie die zentralen Abschnitte relativ wenig gelitten haben. An der Peripherie der Läppchen einige Epithelwucherungen mit vielen Entzündungszellen, welche allmählich zwischen den Zellbalken eindringen und zur Dissoziation beitragen. Wie beim Fall 6 bekommt man den Eindruck von einem destruierenden Prozeß, welcher von der Peripherie nach dem Zentrum fortschreitet. (Fall 7, 493/44, Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 117×.)

Abb. 3. Schwerer Untergang eines Leberläppchens, dessen Zellen fast alle durch die Vakuolisierung und Verfettung mehr oder weniger beteiligt sind. Rechts von der Zentralvene liegt eine Korbzelle von Klebs. An der Läppchenperipherie Bildung von Pseudotubuli, welche, begleitet von Entzündungszellen, stellenweise in das Interstitium des peripheren Läppchenabschnittes eindringen. Deutliche Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes. Auffallend ist die gleichmäßige Verteilung der Abbauvorgänge der Leberzelle in allen Bezirken. (Fall 8, 839/44, Trichrom-Hämatoxylin. Vergrößerung 118×.)

Abb. 4. Leberfibrose. Dissoziation der Leberzellbalken durch die Kollagenisierung des Gerüsts. Einige Pseudotubuli und vereinzelte Entzündungszellen an der Läppchenperipherie. Leberepithelien im allgemeinen viel weniger betroffen als bei den anderen Fällen von Hepatitis epidemica. (Fall 11, 1284/48. Van Gieson. Vergrößerung 105×.)

Das pathologisch-anatomische Bild spricht eindeutig für eine Hepatitis epidemica mit einem akuten Verlauf.

FALL 7: 2 Monate alter Säugling, geboren am 4. 2. 1944 (Geburtsgewicht 3050 g), wurde mit 4 Wochen in das Kinderspital Basel wegen Fiebers, Erbrechens und dyspeptischer Stühle eingewiesen. Bei Behandlung mit Teepause, Buttermilch und Guanicil Besserung mit Zunahme des Gewichtes.

27. 3. 44: Temperatur 38,5°. Rachen gerötet. Stühle häufig, dünn, mit vermehrtem Schleimgehalt. Harn: Eiweißspuren, reichlich feingranulierte Zylinder.

1. 4. 44: Kein Fieber mehr. Abklingen der Dyspepsie.

13. 4. 44: Seit 5 Tagen bekommt das Kind kein Guanicil mehr, Eiweiß statt Buttermilch; erneutes Erbrechen mit Durchfällen. Die Skleren sind gelb. Allmähliche Abnahme des Gewichtes.

15. 4. 44: Kein Fieber; Harn braungelb: Bilirubin +. Stühle fast acholisch. Therapie: Karottensuppe, Infusionen.

17. 4. 44: Blut: Leukocyten 10 100, Myelocyten 1%, Metamyelocyten 2%, Neutro. stabk. 3%, Neutro. segm. 32%, Eosinophile 8%, Basophile 1%, Monocyten 5%, Lymphocyten 48%. Das Kind bekommt statt Eiweißmilch Buttermilch. Unter den Infusionen vorübergehende Besserung der Stühle und der Exsikkose.

18. 4. 44: Mit zunehmenden Mengen Buttermilch vermehrte wässrige Stühle. Harn: Bilirubin (+).

20. 4. 44: Das Kind hat gelbliche Skleren und einen Ikterus. Es hustet — einige Rasselgeräusche an der linken Lunge hinten unten. Temperatur 37,6°. Stühle vermehrt und dünn. Gewichtsabnahme.

21. 4. 44: Temperatur: 37,7°, 37,0°. Das Kind ist abwechselnd matt und lebhaft, hat zeitweise stoßende Atmung. Da Erbrechen, werden nur Infusionen gegeben.

22. 4. 44: Verschlechterung des Allgemeinzustandes: blutiges Erbrechen, blutige Stühle mit Schleimbeimengung. Kein Fieber mehr. Harn: Bilirubin +++. Therapie: Magenspülung, intravenöser Tropfeinlauf, Bluttransfusion (65 ccm vom Stiefgroßvater).

23. 4. 44: Temperatur: 37,5°, 37,7°. Zunahme des Gewichtes.

24. 4. 44: Temperatur: 38,0°, 37,6°. Der Tropfeinlauf wird auf langsamen Gang eingestellt, trotzdem Bildung von Ascites und Ödemen am Kopf und an den Extremitäten. Eine Cyanose hat sich allmählich entwickelt. Blutige Stühle. Nur kleine Spuren von Bilirubin im Harn. Blut: Hämoglobin 98%, Erythrocyten 5 070 000, Leukocyten 17 150 — Myelocyten 7%, Metamyelocyten 5%, Neutro. stabk. 12%, Neutro. segm. 42%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 33% —, Thrombocyten 106 000. Am Abend ist die Atmung stoßend, z. T. schnappend. Das blutige Erbrechen und die blutigen Stühle dauern immer noch an. Andauernde Zunahme des Gewichtes.

25. 4. 44: Kein Fieber mehr. Leichte Erholung. Der Bauch ist aufgetrieben, gespannt, anscheinend druckdolent. Mittags nach einer Bluttransfusion (45 ccm vom Stiefgroßvater) wird der Tropfeinlauf wieder angeschlossen. Die Cyanose nimmt rasch zu, nach beschleunigter Atmung folgt der Exitus 4 Wochen nach Beginn der Krankheit.

Sektion Nr. 493/44: Schwere diffuse Hepatitis, zum Teil mit beginnenden hepato-cellulären tubulären Regeneraten und mit diffuser feintropfiger Ver-

fettung des Lebergewebes. Allgemeiner leichter Ikterus. Schweré, nicht mehr frische Enterocolitis. Mäßige Nephrose. Ascites 200 ccm. Zeichen von vorgenommener Dauerinfusion: starke ödematöse Schwellung der Haut und der Muskulatur. Hämosiderose der Milz. Terminale Dilatation des rechten Herzens. Hypostatische Pneumonie des linken Unterlappens mit eitriger Bronchitis und Tracheitis. Zeichen von Erbrechen mit pseudomembranöser Oesophagitis.

Säugling von 54 cm Länge, mit einem Gewicht von 3800 g.

Leber: Schneidet mit dem Rippenbogen ab, fest, 164 g schwer (Zunahme 8%, ockerbraun-gelblich. Auf Schnitt ist Läppchenbau erkennbar, Felderung vergrößert, mit zahlreichen regelmäßig verteilten, mehr dunkelbraun-grünlichen Gebieten, zwischen welchen das Lebergewebe blaß-gelblich erscheint. Gallenwege durchgängig. Aus der Vaterschen Papille fließt nur spärlich blaß-gelbliche Galle.

Histologisch: Läppchenbau noch erkennbar trotz der Dissoziation der peripheren Abschnitte, wo die Zellbalkenstruktur vollständig verschwunden ist. Die Leberepithelien, hauptsächlich der peripheren Bezirke, sind so umgewandelt, daß man sie als solche kaum noch erkennen kann; sie zeigen namentlich in der Umgebung der Glissonschen Scheide frischere Untergänge mit scholligem Protoplasma. Die Leberepithelien enthalten viele Vakuolen. Alle Stadien, die zum Zelluntergang führen, sind vertreten. Die Kerne liegen oft am Rande der Zelle, sie sind pyknotisch, geschrumpft, manchmal körnig zerfallen (Abb. 2). Die Verfettung in den zentralen Läppchenteilen ist feintropfig, sie wird grobtropfig und ausgesprochen an der Peripherie des Lobulus. Dort enthalten die Zellen neben Neutralfett sehr reichlich doppelbrechende kristallinische Fettsubstanzen. Am Rande der Glissonschen Kapsel werden die Regenerationsversuche der Leberepithelien festgestellt: die Entwicklung der sogenannten Pseudotubuli. Es kommt nirgends zur Bildung von Leberriesenzellen, höchstens können da und dort doppelkernige Exemplare oder Zellen mit sehr großem Kern gefunden werden. Am Rande der peripheren Läppchenabschnitte findet sich eine Entzündung, wobei man viele Leukocyten und Eosinophile beobachten kann. Sie schieben sich in das Lobulusgewebe ein und dissoziieren es allmählich. Nekrotische Leberzellen werden im Laufe dieses Eindringens phagocytiert. Das Bindegewebe und das Gitterfasergerüst sind wenig betroffen. Überall ist in den Gallenkapillaren sehr reichlich Galle angesammelt.

Nieren: Mittelgroß, mit glatter gelbbrauner Oberfläche; Rinde gelbbraun, Mark dunkelgraurot. Nierenbecken zart.

Histologisch: Schwere Nephrose mit früher Schwellung der Epithelien, deren Protoplasma grobkörnig oder hyalintropfig degeneriert aussieht. Zylinderbildung reichlich. Viel Eiweißniederschläge in der Bowmanschen Kapsel. Starke Hyperämie des Markes. Nur wenig gallig gefärbte Zylinder.

Milz: Eher klein, 10 g schwer (Abnahme 34%), fest; auf Schnitt braunrötliche nicht abstreifbare Pulpa mit nur spärlichen Follikeln.

Histologisch: Starke Hämosiderose, Lymphfollikel sehr klein; in der Pulpa sehr reichliche Eosinophile, z. T. mit Kernentartung im Sinne einer Pyknose, einzelne Bilder einer Erythropagie.

Darm: Im proximalen Ileum ist die Schleimhaut stellenweise etwas gerötet, mit Abflachung der Falten und einem Schleimbelag. Dickdarmschleimhaut geschwollen, mit reichlichem Schleim überzogen. Darminhalt kaum gallig gefärbt.

Histologisch: In den Dünndarmzotten viele Rundzelleninfiltrate, namentlich lymphocytärer Art, mit einzelnen Eosinophilen und Histiocyten. Dickdarm unauffällig.

Pankreas: Histologisch vereinzelte Endstücke mit Nekrosen. Inseln scharf gezeichnet, unverändert. Vereinzelte perivaskuläre Rundzellen.

Bauchhöhle: Etwa 200 ccm eines zitronengelben Ergusses.

Haut blaß-gelblich.

Skleren leicht gelblich gefärbt.

Epikrise: Es handelt sich um einen erst 2 Monate alten Säugling, der 6 Wochen im Spital zur Beobachtung war. Die ersten 4 Wochen zeigen ungestörtes Gedeihen; in der 5. setzt mit dem Übergang von Buttermilch auf Eiweißmilch eine Dyspepsie ein. Bald darauf setzen die klinischen Zeichen einer Hepatitis ein: Ikterus, Bilirubinurie, acholische Stühle.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Hepatitis mit Übergang in das subakute Stadium.

Epidemiologisch ist nichts Näheres bekannt. Der Fall stammt aus Basel, wo gleichzeitig zahlreiche andere Hepatitisfälle vorgekommen sind. Wie im Falle 6 muß die Möglichkeit der Infektion durch Virusträger im Hauspersonal erwähnt werden.

FALL 8: 3 Wochen alter Säugling, geboren am 23. 6. 1944 (Geburtsgewicht 4250 g), hatte wahrscheinlich bis am 7. 7. 1944 einen Icterus neonatorum. Im Laufe der 3. Woche erbricht das Mädchen nach jedem Essen (Brust- und Halbmilch mit Zusatz von Galactinaschleim und Zucker), hat keinen Appetit, Durchfälle, und nimmt allmählich ab. Vom 20. 7. 1944 wird es nur noch mit Brust- und Guigoz-Milch ernährt. Vom 24. 7. 1944 trinkt das Kind schlecht, erbricht nach jedem Essen. Die Haut wird gelb, die Stühle sind noch gefärbt, aber häufig und zerhackt. Das Fieber wurde nie gemessen. Der Zustand verschlimmert sich in den folgenden Tagen. Einweisung am 4. 8. 1944 in das Kinderspital Basel mit der Diagnose Atrophie, Exsikkose, Ikterus.

Status: Untergewichtiges Kind (3090 g) in schlechtem Zustand, apathisch, schreit aber noch. Haut blaß, mit gelbem Unterton, und blauen Flecken am Rücken, Hypotonie der Muskulatur. Gelbe Skleren. Blutiges Sekret aus der Nase. Belegte Zunge. Starkes systolisches Geräusch an der Basis des Herzens. Die bretharte Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Milz nicht palpabel. Temperatur normal. Stuhl nach Fäulnis riechend.

Blut: Hämoglobin 88%, Erythrocyten 3 870 000 — Anisocytose, Makrocyten, leichte Polychromasie —, Leukocyten 24 100 — Myelocyten 0,5%, Metamyelocyten 3%, Neutro. stabk. 20%, Neutro. segm. 32%, Eosinophile 2,5%, Monoocyten 6,5%, Lymphocyten 35,5% (Neutrophile toxisch granuliert), Thrombocyten 127 700. Prothrombinzeit 64 s, Kontrolle 20 s. Blutungszeit 90 s, Gerinnungszeit 4 min 40 s.

Urin: Eiweiß (+), Bilirubin +, einige Epithelien.

Das Kind bekommt einen Dauertropfeinlauf (400 ccra), eine Bluttransfusion (60 ccm), Syntavit, Coramin, Sympatol.

Es erbricht weiter, wird blasser, jammert. Verschlechterung des Zustandes: Bauch aufgetrieben, Bauchvenen gestaut. Der Tropfeinlauf wird weggenommen. Das Kind stöhnt, gibt viel Flüssigkeit durch die Nase und stirbt am 5. 8. 1944, etwa 3 Wochen nach Beginn der Krankheit.

Sektion Nr. 839/44. Diffuse abklingende Hepatitis mit starker Verfettung und Ikterus der Leber, beginnender Lebercirrhose, starker Eindickung der Galle in der Gallenblase bei durchgängigen Gallenwegen, Allgemeiner starker Ikterus, besonders starke gallige Verfärbung der Gefäßinnenhäute. Ascites. Leichter rechtsseitiger Pleuraerguß. Hyperämie und leichte Schwellung der Milz. Trübe Schwellung und Hyperämie der Nieren bei terminaler Dilatation des rechten Herzens, Teilweise Atelektasen der Lungenunterlappen, Gehirnödeme. Starke schleimige Enterocolitis. Schwellung der mesenterialen Lymphknoten.

Säugling von 54 cm Länge, mit einem Gewicht von 3100 g.

Leber: Übertagt den Rippenbogen um 2 Querfinger, stark vergrößert, 194 g schwer (Zunahme 56%), feste, etwas brüchige Konsistenz. Kapsel glatt. Auf Schnitt ist Gewebe trüb, leicht geschwollen, gelbbraun, mit Stich ins Grüne. Abstrichsaft reichlich gelb. In den Läppchen oder zwischen denselben bis stecknadelkopfgroße rötliche oder graurötliche unregelmäßig begrenzte Stellen. Im übrigen lappiger Aufbau erkennbar. Gallenwege durchgängig. Galliger Pfropf in der Gallenblase.

Histologisch: Läppchenbau wegen der Dissoziation der Zellbalken stellenweise nur mit Mühe erkennbar. Die Leberepithelien sind diffus degeneriert. Man kann wieder, wie bei den anderen Fällen, den allmählichen Untergang der Leberzelle nachweisen, die Zellen werden klumpig, beladen sich mit feinen, dann mit groben Fetttropfen und werden hie und da von histiocytären Elementen abgebaut. Die Kerne sind manchmal recht groß und plump, auch kommen einige Riesenzellen vor, jedoch nicht in dem ausgesprochenen Maße wie bei der Leberatrophy nach Hepatitis epidemica der Kinder (*Roulet*). Es sind jedoch einzelne große Korbzellen von Klebs nachzuweisen mit dem zentralen, aus mehreren Elementen zusammengesetzten Kernkomplex und mit den peripheren dichtliegenden Fetttropfen (Abb. 3). Alle Läppchenabschnitte sind in diesem Falle betroffen. Am Rande der Glissonschen Scheide findet man viele hepatocelluläre tubuläre Bildungen, in denen vielfach massenhaft Gallenpfropfen liegen. Neben diesen Bildungen gibt es im verbreiterten Interstitium viele Rundzelleninfiltrate, die besonders reich an Lymphocyten und Histiocyten sind. Bei Bindegewebsfärbung erscheint die Glissonsche Scheide überall etwas verdichtet. Das retikuläre Gerüst ist vielfach auch kollagenisiert, so daß man wohl von einer beginnenden Cirrhose sprechen muß. Die Blutkapillaren sind oft weit, prall gefüllt, an anderen Stellen infolge der durch die Verfettung bedingten Schwellung der Leberepithelien dagegen kollabiert.

Nieren: Geschwollen mit glatter Oberfläche. Auf Schnitt Gewebe graurot, leicht gelblich, Markkegel streifig rötlich.

Histologisch: Verfettung der Hauptstücke, aber besonders der Schleifenepithelien. Glomeruli unverändert mit engem Bowmanschem Kapselraum.

Milz: Vergrößert, 22,5 g schwer (Zunahme 141%). Kapsel trüb und gespannt, Pulpa auf Schnitt dunkelrot, quellend. Follikel nicht sichtbar.

Histologisch: Pulpa äußerst blutreich, Follikel klein, ohne entwickelte

Reaktionszentren. Viele Leukocyten mit Zerfallserscheinungen, daneben reichliche Eosinophile gruppenweise, und einige Plasmazellen. Wenige Hämosiderinablagerungen.

Darm: Schleimhaut des Dün- und Dickdarmes teils blaß-graurosa, teils stärker injiziert und mit reichlichem blaß-gelbem Schleim bedeckt.

Histologisch: Dün- und Dickdarm: Schwellung der Schleimhautpropria und Infiltration mit einzelnen Leukocyten, vielen Eosinophilen und Plasmazellen im Sinne einer leichten chronischen Entzündung.

Pankreas (histologisch): Inseln gut entwickelt, Interstitium oft ödematös und leicht blutig durchtränkt (interstitielle Blutung?).

Mesenteriale Lymphknoten (histologisch): Viele Leukocyten in den kleinen Gefäßen sowie in den Lymphknotensinus. In den Follikeln reichliche Pyknosen der Lymphocyten. Bild einer subakuten Lymphadenitis.

Bauchhöhle: 300 ccm gelbe, trübe Flüssigkeit.

Haut: Leicht gelblich.

Skleren leicht gelblich gefärbt.

Epikrise: Eine klinische Beobachtung dieses Falles war nicht möglich. Das Kind ist in den ersten 24 Stunden nach Spitalaufnahme gestorben. Es kommt mit einem schweren Ikterus ins Spital, der mindestens schon 2 Wochen vor der Aufnahme begonnen hat. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine subakute Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Epidemiologisch ist zu diesem Falle nichts Sicheres bekannt. Das Kind stammt aus dem Kanton Solothurn. Krankheitsmeldungen von Hepatitis epidemica von dort liegen zu dieser Zeit nicht vor.

FALL 9: 4 Monate alter Säugling. Mit $3\frac{1}{2}$ Monaten wegen eines Naevus der linken Thoraxseite in der Krankenanstalt Liestal (7. 6. 1944 bis 12. 6. 1944), wird noch dort am 15. 6. 1944 wieder untersucht. Kurz darauf, mit 4 Monaten, trinkt das Kind nicht mehr, sein Zustand verschlechtert sich rasch. Eine Lebervergrößerung ist festgestellt. Einweisung in die Krankenanstalt Liestal am 22. 6. 1944.

Das Kind macht einen schwerkranken Eindruck. Haut auffallend blaß, Leber 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu palpieren und derb, Milz nicht vergrößert.

Stuhl zuerst wenig gelb gefärbt, später gallig gefärbt. Das Kind stirbt eine Woche nach Beginn der Krankheit am 23. 6. 1944.

Sektion Nr. 712/44, Hepatitis epidemica: Schwere diffuse Verfettung der Leber mit umschriebenem starkem Schwund des Parenchyms. Schleimige, vor allem auf den oberen Dünndarm beschränkte Enteritis. Hyperplasie der Milz. Multiple feine hämorrhagische Pneumonien der Lungen. Blutungen der Tricuspidalis und der Mitralis. Stauung der Nieren. Leichte Durchblutung des Nephrenmarkes. Leichte ödematöse Quellung des Gehirnes.

Säugling von 65 cm Länge, mit einem Gewicht von 5300 g.

Leber: Überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, 260 g schwer (Zunahme 22%), intensiv gelb gefärbt. Auf Schnitt ist Läppchenbau vergrößert. Gallen-

wege eher schlecht durchgängig. Gallenblase enthält eine gelbliche schleimige Masse.

Histologisch: Der Läppchenbau ist noch erkennbar. Eine Dissoziation der Zellbalken kommt fast nur in den peripheren Bezirken vor. Gewisse Läppchen zeigen eine kaum veränderte Struktur. Die durch die allmähliche Infiltration von Entzündungszellen aus den Glissonschen Scheiden und durch den Untergang von nekrotischen Leberzellen dissoziierten und besonders befallenen Bezirke sind fleckweise und unregelmäßig verteilt.

Die Leberepithelien sind in allen Teilen der Läppchen befallen. Sie zeigen wiederum alle Übergänge, die zu einer Nekrose führen; vielleicht sind die fortgeschrittenen nekrotischen Stadien weniger ausgeprägt als beim Fall 10. Die Zellen zeigen meistens eine feine, sogar grobe Vakuolisierung und eine allmähliche Verfettung in Form von kleinen und großen Tropfen, wobei die zentralen Läppchenabschnitte von diesem letzten Prozeß mehr betroffen sind. Die Zellkerne sind hyperchromatisch, gewisse pyknotisch, wenige sind verschwunden. An der Peripherie der Läppchen und an den Glissonschen Scheiden lassen sich viele hepato-celluläre tubuläre Regenerate erkennen. Riesenzellen fehlen. Das Gitterfasergerüst ist kaum mehr entwickelt. Dagegen sind die interlobulären Zonen durch eine Vermehrung des Bindegewebes deutlich verbreitert. Sie enthalten reichliche Herde von Entzündungszellen (polymorphkernige Leukocyten, Histiocyten), die allmählich in den peripheren Läppchenabschnitten zwischen den Leberzellbalken eindringen. Es wird beobachtet, daß die Wanderzellen und die Sternzellen gelegentlich Detritus und nekrotische Leberepithelien phagocytieren. Gewisse enthalten auch Gallenpigmente. Die unversehrten Gallengänge zeigen viele Gallenpfropfe. Der Blutgehalt der Lebergefäße ist kaum erhöht. Ödeme sind nicht nachweisbar.

Nieren: Groß, blutreich, mit zarter Kapsel. An der Oberfläche vereinzelte kleine Blutungen. Auf Schnitt Nierenparenchym blutreich und feucht.

Histologisch: Leichte Verfettung, stellenweise trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien. Selten leichte Exsudation des Bowmanschen Kapselraumes.

Milz: Fest, groß, dunkelgrau-rot, mit fester Pulpa, Trabekel erkennbar.

Darm: Proximaler Dünndarm zeigt eine dünne, zarte, blasse Schleimhaut mit einem Schleimbelag.

Bauchhöhle: Kein flüssiger Inhalt.

Haut: Blaß und trocken.

Epikrise: Es handelt sich um eine akut einsetzende Hepatitis bei einem 4monatigen Säugling, die rasch tödlich verläuft. Das pathologisch-anatomische Bild ist für eine Hepatitis epidemica charakteristisch. Es zeigt sowohl Untergang der Leberepithelien wie entzündliche Reaktion.

Epidemiologisch ist Kontakt mit Hepatitisfällen nicht bekannt.

FALL 10. 2jähriger Knabe. Plötzliche Erkrankung mit Lebervergrößerung. Ascites ohne Ikterus. Einweisung in das Spital Bülach. Die Lebervergrößerung nahm im Verlaufe der Krankheit allmählich ab. Im Laufe der 2. Woche Skleren und Haut leicht ikterisch. In der 3. Woche Koma, Tyrosin und Leucinkristalle im Harn und Exitus.

Die Pathologisch-Anatomische Anstalt Basel bekam keinen Sektionsbericht und nur Organstücke, so daß Angaben über Größe und makroskopisches Aussehen der Leber fehlen.

Sektionsmaterial Nr. 2626/44. Akute gelbe Leberatrophie. Akute Lymphadenitis. Ikterus der Leber und frische Leberventhrombose.

Leberstück: Serosa blaß, zart. Auf Schnitt Gewebe weich, braungelblich mit ziemlich grobem Läppchenbau. Zwischen hellgelben kleinen Bezirken braunrotes Gewebe.

Histologisch: Läppchenbau erkennbar, sieht aber unregelmäßig aus. Die peripheren Abschnitte sind im allgemeinen gut erhalten. Die Zentralen zeigen stellenweise nur die Konturen von ihren Epithelien, sie sind z. T. kollabiert mit entsprechender Dissoziation der Zellbalken. Von gewissen Läppchen bleibt nur die Zentralvene übrig. Die Leberepithelien sind nur in den peripheren Abschnitten in Säulen angeordnet. In den zentralen Läppchenbezirken sind alle Zellen nekrotisch umgewandelt, viele sind verfettet. Ihre Kerne sind klein und pyknotisch. Der Zelleib zeigt oft viele Vakuolen, er ist mit groben und feinen Fetttropfen besetzt. Vereinzelte Phagocytosen von verfetteten und nekrotischen Leberzellen durch Wanderzellen oder durch Sternzellen sind meist in den peripheren Bezirken zu erkennen. Diese letzten weisen neben gut erhaltenen Zellen alle Vorstufen auf, die zur Zellnekrose führen. So lassen sich der allmähliche Untergang sowie die fortschreitende Abnahme des Glykogengehaltes der Leber (sie enthält in der Nähe der Zentralvene kein Glykogen mehr) von der Peripherie nach dem Zentrum verfolgen. Regenerationserscheinungen im Sinne von Riesenzellen oder von Pseudo-Tubuli sind nicht erkennbar. Eine bindegewebige Neubildung hat nicht stattgefunden. Die Gitterfasergestelle sind nicht verdichtet, sie enthalten oft zwischen ihrer netzartigen Anordnung nekrotische Zellteile und Detritus. Gewisse Zellen des Gerüsts sowie Sternzellen enthalten ikterisches Pigment. Die Glissonschen Scheiden sind normal breit und enthalten nur vereinzelt, in kleinen Gruppen angeordnete Rundzellen (polymorphkernige Leukocyten, Histiocyten), die an einigen Stellen untergehende Leberzellen phagocytieren. Die unveränderten Gallenwege weisen unversehrte Epithelien auf. Der Blutgehalt der Lebergefäße ist im allgemeinen im Bereiche der Norm.

Mesenteriale Lymphknoten: Blaßrötliche Schnittfläche.

Histologisch: Ziemlich akute Lymphadenitis mit Sinuskatarrhbildung und leichter retikulärer Wucherung. Da und dort einzelne Eosinophile. Lymphadenoider Aufbau weitgehend verwaschen, im umgebenden Fettgewebe einige Entzündungsinfiltrate.

Epikrise: Die Vorgeschichte dieses Falles ist insofern merkwürdig, als Angaben über das erste Stadium der Hepatitis nicht vorliegen. Die Angaben über Lebervergrößerung, Ascites, Ikterus und Koma unter den klassischen Erscheinungen der akuten gelben Leberatrophie sind offenbar der Ausgang einer unbemerkt vorher verlaufenden Hepatitis. Hierfür spricht der absolut pathologisch-anatomische Befund einer akuten gelben Leberatrophie nach Hepatitis. Der Fall kann also als typisch bezeichnet werden, er be-

trifft jedoch nicht das Säuglingsalter, sondern das 2. Lebensjahr. Epidemiologisch ist zu bemerken, daß im Wohnort des Patienten gleichzeitig 4 andere Fälle von Hepatitis epidemica bekannt worden sind. Ein Bruder hatte im Kleinkindesalter eine Hepatitis überstanden.

FALL 11. Reifer Neugeborener (13. 11. 1948, Geburtsgewicht 2870 g) wurde am ersten Lebenstag wegen Struma congenita (Schilddrüse kaum vergrößert) ins Kinderspital Basel eingewiesen.

16. 11. 48: Auftreten und Zunahme eines Ikterus. Urin: Bilirubin ++. Stuhl normal.

19. 11. 48: Das Kind ist matt und trinkfaul. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Milz nicht vergrößert. Herzvergrößerung auf der Thoraxaufnahme. Allmähliche Gewichtsabnahme. Blut: Hämoglobin 131%, Erythrocyten 4 700 000, Leukocyten 16 100 — Myelocyten 2%, Metamyelocyten 5%, Neutro. stabk. 10%, Neutro. segm. 33%, Eosinophile 5%, Monocyten 3%, Lymphocyten 42%. Prothrombinzeit $56\frac{1}{2}$ s, Kontrolle 32 s. Mutter und Kind sind Rhesus +. Harn: Eiweiß +, Bilirubin ++, viel Gallenpigment.

23. 11. 48: Blut: Hämoglobin 125%, Erythrocyten 5 700 000, Leukocyten 9800 — Myelocyten 1%, Neutro. stabk. 10,5%, Neutro. segm. 24%, Eosinophile 15,5%, Basophile 1%, Monocyten 5,5%, Lymphocyten 42,5%. Prothrombinzeit 30 s, Kontrolle 35 s. Gewichtszunahme.

26. 11. 48: Das Kind trinkt so schlecht, daß es jetzt z. T. mit der Sonde ernährt werden muß. Starker Ikterus und dunkler Urin. Stuhl gefärbt. Blut: Bilirubin 24,2 mg%, Takata neg., Price-Jones-Kurve max. 29% bei 7 μ .

30. 11. 48: Tibiapunktion: Normales, zellreiches Mark.

2. 12. 48: Das Kind gedeiht, der Ikterus ist immer vorhanden. Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten. Beginn der Hämolyse bei 0,53% NaCl, vollständige Hämolyse bei 0,33% NaCl.

4. 12. 48: Blut: Hämoglobin 98%, Erythrocyten 3 500 000, Leukocyten 9800 Neutro. stabk. 4,5%, Neutro. segm. 11%, Eosinophile 6,5%, Basophile 0,5%, Monocyten 7,5%, Lymphocyten 70%.

9. 12. 48: Temperatur 38,2°. Dünne Stühle. Urin: Bilirubin +.

10. 12. 48: Das Kind ist wieder matt, trinkt schlecht, muß wieder mit der Sonde ernährt werden. Der Ikterus hat eine ausgesprochene Zitronenfarbe. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Kein Fieber mehr. Stühle normal. Systolisches Geräusch mit Maximum über der Pulmonalis ist hörbar. Ekg. normal.

12. 12. 48: Wiederholtes Erbrechen. Gelegentlich schwerkrankes Aussehen. Wieder Gewichtsabnahme. Eine Dauertropfinfusion wird gegeben.

14. 12. 48: Ikterus weniger ausgeprägt. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Das Kind trinkt gut und erbricht nicht mehr. Zunahme des Gewichts. Blut: Hämoglobin 111%, Erythrocyten 5 600 000, Leukocyten 9000 — Myelocyten 8%, Metamyelocyten 6%, Neutro. stabk. 23%, Neutro. segm. 6,5%, Eosinophile 0,5%, Monocyten 5,5%, Lymphocyten 49,5%, Plasmazellen 1% (Neutro. stabk. grobgranuliert, Döhle-Körper +). Price-Jones-Kurve max. 48% bei 7 μ .

15. 12. 48: Kind lebhaft, trinkt Frauenmilch gut. Besserung. Urin: Bilirubin ++++, Urobilin +.

16. 12. 48: Blut: Hämoglobin 91%, Erythrocyten 3 800 000, Leukocyten 23 000 — Myelocyten 3,5%, Metamyelocyten 6,5%, Neutro. stabk. 15%, Neutro. segm. 20,5%, Eosinophile 4%, Monocyten 2%, Lymphocyten 48%, Plasmazellen 0,5%.

17. 12. 48: Zustand wechselnd, zeitweise Unruhe. Leber überragt den Rippenbogen wieder um 2 Querfinger. Der Dauertropfeinlauf wird weiter gegeben. Gewichtsabnahme. Harn: Bilirubin +, Zucker +.

18. 12. 48: Graues Aussehen. Stühle schleimig. Wiederholtes Erbrechen. Eine Bluttransfusion (50 ccm) wird gut ertragen. Sturzartige Gewichtsabnahme.

20. 12. 48: Chronisches Erbrechen. Trotz Dauertropfinfusionen keine Besserung, zunehmende Apathie und Cyanose. Blutige Stühle und blutiges Erbrechen terminal. Das Kind stirbt 5 Wochen nach Beginn der Krankheit.

Sektion Nr. 1284/48. Diffuse Leberfibrose nach Art einer interstitiellen obklingenden Hepatitis ohne Umbau. Atrophie der Leber. Schwerer allgemeiner Ikterus bei offenen Gallenwegen. Ziemlich schwere Enteritis mit multiplen Blutungen. Fibrös umgewandeltes, nußgroßes Adenom des rechten Leberlappens. Offenes Foramen ovale, Blähung der Lungenrandteile.

Säugling von 51 cm Länge, mit einem Gewicht von 2400 g.

Leber: 117 g schwer (Zunahme 21%). Rechter Lappen: Auf der Konvexität eine etwa 2-Fr.-Stück große weißlich-gelbe, scharf begrenzte und in ihrer Mitte leicht eingedellte Vorwölbung. Oberfläche glatt, dunkelbraun-gelb, Ränder scharf, Lappung richtig. Die Veränderung im rechten Lappen erweist sich als ein geschwulstartiger Knoten von Pflaumenkerngröße, gut abgegrenzt, gelbweißlich, kompakt. Gallenblase: dunkle Galle. Gallenwege durchgängig.

Histologisch erkennt man einigermaßen eine Läppchenstruktur. Die vorhandenen Epithelien sind plump, oft recht groß, häufig verfettet und bilden kurze, knorrige Trabekel. Die Zellkerne sind normal beschaffen, manchmal hat man den Eindruck von Leberriesenzellen mit mehreren Kernen. Überall in den Epithelien und in den Gallenkapillaren ist Gallepigment bzw. Gallepfropfen festzustellen. Am Rande der Glissonschen Scheide findet man hin und wieder eine Umwandlung der atrophischen Trabekel in tubuläre Regenerate. Das gesamte Gitterfasergestüt ist kollagenisiert, und es sind zwischen einzelnen Bruchstücken von Trabekeln ganze Gerüste von Gitterfasern entwickelt, so daß das Läppchengewebe grotesk dissoziiert erscheint. Das Gewebe der Glissonschen Scheide ist allerdings nur wirklich selten verbreitert. Auch um die Zentralvenen herum findet sich ab und zu eine bedeutende Bindegewebshyperplasie. Rundzelleninfiltrate sind sehr selten. Die Gefäße sind nicht verändert, ohne Entzündungen. Nekrosen sind nicht vorhanden (Abb. 4).

Die Geschwulst im rechten Lappen besteht aus einem faserigen Grundgerüst, mit sehr reichlichen Gefäßen und zahllosen tubulären Formationen, welche etwa wie größere Gallengänge aufgebaut sind. Das Epithel ist hochzylindrisch, regelmäßig. Galle ist darin nicht vorhanden.

Alles in allem handelt es sich also um eine «Leberfibrose» wie nach einem diffusen Leberschaden, der zur Epithelzerstörung geführt hat, sowie um ein Leberadenom.

Nieren: Unverändert.

Milz: 13 g schwer (Zunahme 80%), eher fest. Auf Schnitt graurot, körnig, nicht abstreifbar, ohne deutliche Struktur.

Histologisch: Lymphatische Formationen klein, Pulpa blutreich, Reticulumzellen beladen mit Hämosiderin. In der Pulpamasche vereinzelte Eosinophile und Leukocyten.

Magendarm: Magenschleimhaut: Einige kleine Blutungen. Dünndarm: Schleimhaut gerötet, geschwollen. Histologisch: Hyperämie, Enteritis. Dickdarm: Stellenweise gerötet, aber keine Entzündung.

Pankreas: Unverändert, keine interstitielle Fibrose.

Bauchhöhle: Wenige Kubikzentimeter rötliche Flüssigkeit.

Nebennieren: Eher groß, Rinde gelb, Mark blaß. Histologisch: Mark blutreich, Rinde unverändert.

Knochenmark: Unverändert.

Haut: Starker Ikterus.

Epikrise: Der chronisch schwere Ikterus schließt sich an den Icterus neonatorum an. Das Kind ist nicht zum Gedeihen zu bringen; die Gewichtskurve ist absolut flach. Schließlich bricht das Kind in der 5. Woche nach vorübergehendem kurzem Fieber und schwerem Gewichtssturz zusammen. Die Rhesusverhältnisse waren normal. Bemerkenswert ist, daß man eine Mißbildung der Gallenwege nicht gefunden hat, dagegen liegt ein kleines Adenom der Leber vor. Pathologisch-anatomisch fehlen die entzündlichen Erscheinungen; *es handelt sich nicht um eine Hepatitis, sondern um eine Leberfibrose*, die zum Tode des Kindes führte.

FALL 12: Reifer Neugeborener (1. 1. 1944, Geburtsgewicht 3200 g) wurde am 3. Lebenstag gelb und am 4. Lebenstag wegen Ikterus in das Kinderspital Basel eingewiesen.

4. 1. 44: Haut gelb, mit grünlichem Unterton, Skleren gelb, Mundschleimhaut ikterisch. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Milz nicht vergrößert. Blut: Hämoglobin 92%, Erythrocyten 3 600 000, Leukocyten 4300 — Neutro stabk. 10,5%, Neutro. segm. 62%, Eosinophile 2%, Monocyten 7%, Lymphocyten 18,5%. Urin: Eiweiß +, Bilirubin (+), Urobilin neg., viele Zylinder mit Epithelien und Gallepigment. (Beiliegend separate Gewichtskurve sowie Kurve über Hämoglobin, Erythrocyten, Bluttransfusion und Urinuntersuchungen von diesem Tage an.)

6. 1. 44: Blut: Leukocyten 15 200 — Myelocyten 0,5%, Neutro. stabk. 0,5%, Neutro. segm. 37%, Eosinophile 9,5%, Basophile 1%, Monocyten 6,5%, Lymphocyten 45%.

8. 1. 44: Das Kind trinkt mühsam, ist zitronengelb.

18. 1. 44: Das Kind sieht bläulich aus, Hautfarbe grüngelb. Blut: Leukocyten 13 600 — Neutro. stabk. 2%, Neutro. segm. 30%, Eosinophile 2%, Monocyten 4%, Lymphocyten 62%. Stuhl hellgelb, leicht grünlich verfärbt.

20. 1. 44: Verschlechterung des Zustandes. Kind trinkt mühsam. Mikrosenkungsreaktion: 13/30 mit gelbem Serum.

26. 1. 44: Kind immer grüngelb. Leber hat einen derben Rand.

1. 2. 44: Erbrechen hie und da. Stuhl: Fett + + +, Fettsäure + +. Das Kind bekommt glykocholsaures Natrium. Prothrombinzeit nicht verlängert.

10. 2. 44: Blut: Bilirubin 12,8 mg%. Prothrombinzeit 24 s, Kontrolle 27 s.

14. 2. 44: Kind mager. Haut grüngelb. Stühle vermehrt, hell.

24. 2. 44: Kind trinkt gut, nimmt wenig zu. Stuhl: Fett + +. Blut: Bilirubin 15,5 mg%. Verlegung auf die chirurgische Station wegen Verdachts auf Retentionsikterus.

26. 2. 44: Operation in Äthernarkose. Leber stark vergrößert, dunkelblau-grünlich, normale Gallenblase, keine Stenose und Atresie der Gallenwege feststellbar. Da eine funktionelle Stenose sich nicht ausschließen läßt, wird eine Cholecysto-Duodeno-Anastomose gemacht.

28. 2. 44: Ikterus gleich, Stühle besser gefärbt. Ernährung mit subkutaner Infusion.

1. 3. 44: Bauch weich. Das Kind trinkt wieder Frauenmilch. Stühle: Fett + +, Fettsäure + +, grünlich gefärbt.

8. 3. 44: Eine Eventration der Dünndarmschlingen wird in Äthernarkose reponiert.

11. 3. 44: Erbrechen. Stuhl: Fett + +, Fettsäure: Spuren.

13. 3. 44: Erneute Eventration der Dünndarmschlingen, nochmalige Reposition in Äthernarkose. Kind trinkt gut an der Brust.

15. 3. 44: Schlechtes Befinden. Atmung oberflächlich, seröse Flüssigkeit fließt aus der Bauchhöhle.

16. 3. 44: Blut: Leukocyten 49 900 — Neutro. stabk. 5%, Neutro. segm. 32%, Monocyten 2%, Lymphocyten 61%.

17. 3. 44: Kind stirbt 2½ Monate nach Beginn der Krankheit.

Sektion 354/44. Allgemeiner, ziemlich schwerer Ikterus bei offenen Gallenwegen, offenbar infolge entzündlicher Schleimhautfaltenbildung an der Papilla Vateri. Starker mechanischer Ikterus der Leber und der Haut. Ikterische Nephrose. Zeichen von vor einiger Zeit vorgenommener Verbindung der Gallenblase mit dem Duodenum. Nahtinsuffizienz mit abgedecktem Abszeß zwischen dem vorgelagerten Querdarm und dem Gallenblasenrest. Diffuse trockene Peritonitis mit paralytischem Ileus

Säugling von 53 cm Länge, mit einem Gewicht von 2500 g.

Leber: Überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, 129 g schwer (Zunahme 29%), dunkelbraun-grün. Intrahepatische Gallenwege nicht erweitert. Ductus hepaticus gut stecknadeldick, enthält Galle, Schleimhaut gallig imbibiert bis zur Mündung des Choledochus in das Duodenum. Dort spürt man beim Sondieren ein kleines Hindernis, das jedoch leicht überwunden wird. Im geöffneten Kanal gibt es Galle und keine Besonderheiten an der Hindernisstelle — Schleimhaut glatt und blaß —. Cholecystoduodenostomie, mit Nahtinsuffizienz an der Vorderwand, eine kleine Eiertasche ist dort durch den darüber verlaufenden Querdarm abgedeckt.

Histologisch: Bild des schweren Retentionsikterus mit praller Füllung aller größeren und kleineren Gallengänge. Sie sind z. T. im intraepithelialen Anteil ampullär erweitert. Leberepithelien enthalten massenhaft Gallenfarbstoff in Tropfenform. Im Zentrum der Läppchen sind die Zellbalken vielfach zerstört, die Epithelien sind aufgetrieben, vakuolig, z. T. in Zerfall begriffen. An wenigen Stellen beginnt eine Bindegewebsneubildung. Rundzelleninfiltrate

sind selten. Bei den Serienschnitten der Vaterschen Papille fällt die ausgesprochene Schlängelung des Ductus choledochus im Bereiche seiner Mündungsstelle auf. Vor diesem Gang liegt eine Klappenbildung vor, es ist möglich, daß dadurch der Weg der Galle in das Duodenum verlegt worden ist. In dieser Klappe gibt es neben einigen Muskelfasern eine beträchtliche Ansammlung von Rundzellen; insbesondere große Plasmazellen, Histiocyten mit vielen Fibroblasten. Dies macht eine entzündliche Genese der Stenose wahrscheinlicher als eine kongenitale Anomalie.

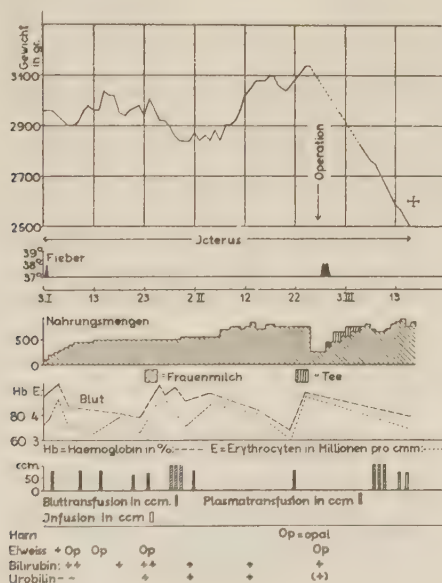
Nieren: Mittelgroß, rötlichgelb, weich und trüb.

Milz: Vergrößert, 14 g schwer (Zunahme 40%), dunkelrot, ziemlich weich, mit einer gespannten Kapsel. Follikel schwer sichtbar.

Darm: An vielen Stellen Schleimhaut von gelbweißen Fibrinbelägen überzogen.

Bauchhöhle: Keine Ascites.

Haut: Gelblich-blaß.



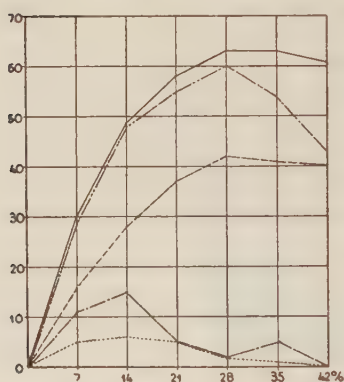
Fall 12.

Epikrise: Dieser Fall stellt ebenfalls *keine* Hepatitis epidemica dar. Der Ikterus beruht auf ganz anderen Ursachen, und es wurde 2 Jahre später durch die Untersuchung des jüngeren Bruders festgestellt, daß es sich um Rhesusunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind gehandelt hat (Vater: Rhesus +, Mutter: Rhesus neg., Kind Rhesus +). 1944 existierten noch keine einwandfreien Rhesusuntersuchungen in der Schweiz.

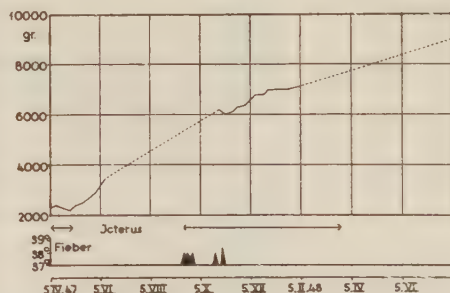
Sehr ungünstig muß die mehrfache Transfusion von Rhesus + Blut gewirkt haben, da dieses der Hämolyse anheimfiel und die

Bilirubinbildung vermehrte, wodurch die Leber verstärkt belastet wurde. Im ganzen wurden 455 ccm Blut transfundiert. Durch die vermehrte Gallenbildung kam ein mechanisches Moment zur Auswirkung. Es bestand noch ein weiteres mechanisches Moment, darin daß die Sektion eine Klappenbildung im Choledochus nachweisen konnte, im Bereiche seiner Mündung, die dazu entzündet war. *Hierdurch wurde eine kongenitale Gallengangstenose vorge-täuscht* und bedauerlicherweise ein operativer Eingriff vorgenommen, der später zum Tode führte. Pathologisch-anatomisch herrscht der Retentionsikterus vor. Entzündung und toxische Schädigung der Leber fehlen.

Fall 13. Hayem-Kurven.



Gewichtskurve.



- Nephelometrie am 28. 10. 47
- Nephelometrie am 9. 1. 48
- Nephelometrie Anfang Mai 48
- . - . - Nephelometrie Ende August 48
- Nephelometrie Ende November 48

Ordinate = Trübungsgrade

Abszisse = Mischungsverhältnis von Serum und Lösung.

FALL 13. Neugeborener, 3 Wochen zu früh geboren (31. 3. 1947, Geburtsgewicht 2300 g) wurde am 4. Tage gelb und am 5. Tage wegen Icterus neonatorum und Trinkschwäche in das Kinderspital Basel eingewiesen.

5. 4. 47: Ikterus. Leber überragt den Rippenbogen um $\frac{1}{2}$ Querfinger. Milz nicht vergrößert. (Beiliegend separate Gewichtskurve von diesem Tage an.)

8. 4. 47: Prothrombinzeit 28 s, Kontrolle 23 s.

12. 4. 47: Blut: Hämoglobin 128%, Erythrocyten 6 000 000, Prothrombinzeit 29 s, Kontrolle 24 s.

16. 4. 47: Seit 2 Tagen Erbrechen. Apathie. Zunahme des Ikterus. Gewichtsabnahme trotz Infusion. Durchfall. Blut: Hämoglobin 131%, Erythrocyten 5 380 000.

19. 4. 47. Andauern des Erbrechens. Nahrungspause, Dauertropfeinlauf, Bluttransfusion (45 ccm vom Vater).

22. 4. 47: Besserung. Tropfeinlauf weggelassen, da Ödeme. Blut: Hämoglobin 117%, Erythrocyten 5 290 000, Prothrombinzeit 26 s, Kontrolle 22 s.

26. 4. 47: Stühle wieder schleimig. Urin: Eiweiß +. Abermals Dauertropfeinlauf, Plasmatransfusion (35 ccm vom Vater).

29. 4. 47: Besserung. Tropfeinlauf wieder weggelassen. Bluttransfusion (70 ccm vom Vater).

10. 6. 47: Wegen der Anämie Bluttransfusion (25 ccm vom Vater).

24. 6. 47: Geheilt vom Spital entlassen. Urin normal. Blut: Hämoglobin 98%, Erythrocyten 4 170 000.

Seit der Spitalentlassung sind die Skleren ab und zu gelblich.

Sept. 47: Pneumonie. Heilung unter Elkosinbehandlung. Während der Krankheit: Lebervergrößerung, Gelbsucht. Urin: unauffällig. Helle Stühle.

23. 10. 47: Bei gutem Allgemeinzustand plötzlich breiige helle Stühle. Goldgelbe, stark riechende Windeln.

25. 10. 47: Kind gelber als sonst. Harn dunkelgelb. Einweisung ins Kinderspital Basel mit der Diagnose: Ikterus, Lebervergrößerung.

Status: Haut und Skleren gelb. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, weich und nicht druckdolent — rechter Lappen mehr vergrößert als linker —. Milz nicht vergrößert. Urin: goldgelb, Bilirubin +. Blut: Hämoglobin 102%, Erythrocyten 4 600 000, Leukocyten 12 000 — Neutro. stabk. 0,5%, Neutro. segm. 20,5%, Eosino. 2%, Monocyten 5,5%, Lymphocyten 71,5%.

28. 10. 47: Der Ikterus bildet sich etwas zurück: Blut: Hayem-Kurve pathologisch, Senkungsreaktion 5/12/66 (1 Std., 2 Std., 24 Std.). Prothrombinzeit 22½ s, Kontrolle 19 s. Stuhl: Fett, Fettsäure und Stärke neg. Abends wiederholtes Erbrechen nach jedem Schoppen.

29. 10. 47: Erbrechen weniger häufig. Tee und Ringerinfusion. Blut: Hämoglobin 91%, Erythrocyten 4 300 000. Urin: Urobilin Spur, Eiweiß opal, Ziegelmehlsediment.

30. 10. 47: Kein Erbrechen mehr. Thoraxaufnahme: Restzustände einer durchgemachten Pneumonie.

4. 11. 47: Ikterus wechselnd ausgeprägt. Leber überragt den Rippenbogen um Handbreite. Luesreaktion bei Mutter und Kind neg. Blutzuckerdoppelbelastung: negativer Staub-Effekt. Urin: Bilirubin +.

Therapie: Fettfreie Mutter- und Buttermilch, Brei, Halibut Liver Oil, Cholinchlorid und Methionin.

10. 11. 47: Das Mädchen ist guter Stimmung. Moro sowie Mantoux (1/1000, 1/100) neg.

20. 11. 47: Duodenalsaft vor und nach Applikation von Witte-Peptonlösung, bezüglich Gallenfarbstoff- und Enzymgehalt normal. Urin: Bilirubin Spur, Urobilin (+).

27. 11. 47: Rückgang des Ikterus. Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger. Stuhl: Fettsäure ++, Stärke +. Blut: Hämoglobin 91%, Erythrocyten 4 700 000.

4. 12. 47: Gutes Befinden. Schwach ausgeprägter Ikterus. Prothrombinzeit 43 s, Kontrolle 30 s.

8. 12. 47: Prothrombinzeit nach Synkavit 36 s, Kontrolle 30 s. Stuhl: Fett und Fettsäure neg.

24. 12. 47: Blut: Hämoglobin 98%, Erythrocyten 4 200 000. Urin: Bilirubin (+).

5. 1. 48: Prothrombinzeit 54 s, Kontrolle 33 s.

9. 1. 48: Blut: Hayem-Kurve pathologisch, Prothrombinzeit 40 s, Kontrolle 24 s (nach Synkavit).

15. 1. 48: Austritt: Gutes Aussehen. Blut: Hämoglobin 82%, Erythrocyten 3 600 000, Leukocyten 19 700 — Neutro. stabk. 1,5%, Neutro. segm. 32%, Eosino. 3,5%, Basophile 0,5%, Lymphocyten 58%, Monocyten 4,5%. Prothrombinzeit 35 s, Kontrolle id. Urin goldgelb, gefärbte Stühle. Weiterhin Therapie mit Methionin und Cholinchlorid.

Das Mädchen kam mehrmals in das Kinderspital Basel zur Kontrolle.

Ende Febr. 48: Eutrophes Kind mit leicht gelblichen Skleren. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Blut: Hämoglobin 81%, Erythrocyten 3 800 000, Leukocyten 10 000 — Neutro. stabk. 3%, Neutro. segm. 21%, Eosino. 2,5%, Basophile 1%, Monocyten 3,5%, Lymphocyten 69%. Prothrombinzeit 35 s, Kontrolle id., Senkungsreaktion 8/15/72. Urin: Normal. Stuhl: Spuren von Fett und Stärke. Methionin und Cholinchlorid werden weiter gegeben.

Anfang Mai 48: Das Mädchen sieht gut aus. Kein Ikterus mehr. Leber gleich groß. Stuhl normal. Urin: Einmal Urobilin +. Blut: Hämoglobin 87%, Erythrocyten 3 000 000, Leukocyten 9200 — Neutro. stabk. 0,5%, Neutro. segm. 15,5%, Eosino. 1%, Monocyten 1,5%, Lymphocyten 80,5%. Hayem-Kurve pathologisch, Phosphor 5,1 mg%, Phosphatase 22,8 E. Cadmium-Test +. Prothrombinzeit 24 s, Kontrolle 25 s. Methionin und Cholinchlorid werden weiter gegeben.

Ende Aug. 48: Mädchen etwas blaß. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Therapie nur noch fettfreie Diät. Blut: Hämoglobin 86%, Erythrocyten 4 200 000, Leukocyten 13 400 — Neutro. stabk. 0,5%, Neutro. segm. 29,5%, Eosinophile 1%, Basophile 2%, Monocyten 3%, Lymphocyten 64% —, Thrombocyten 570 000. Hayem-Kurve normal. Prothrombinzeit 18,5 s, Kontrolle 18,5 s. Cadmium-Test neg., Senkungsreaktion 13/36/86.

Ende Nov. 48: Kind mager, untergewichtig (gleiches Gewicht wie im August 48). Haut leicht gelblich. Leber nicht mehr vergrößert. Urin und Stuhl wiederholt normal. Blut: Hämoglobin 82%, Erythrocyten 5 800 000, Leuko-

Serumbefunde.

Datum	Bilirubin mg %	Hijmans v. d. Bergh dir. ind.		Takata	Welt- mann	Gesamteiweiß g % Alb.-Glob.	A:G	Rest. N mg %	Galaktose- test im Urin nach Zugabe von 20,0 g
1947.									
28. 10.	6,7	++	++	+	7			47,6	19,4 ⁰ / ₀
4. 12.	2,7	+	+	(+)	7				31,8 ⁰ / ₀
1948.									
9. 1.	0,7	+	+	+	6	9,4 (5,1+4,3)	1,2	30,8	21,5 ⁰ / ₀
24. 2.	0,7	(+)	(+)	+	8	7,7 (4,6+3,1)	1,5	26,9	12,5 ⁰ / ₀
Mai	0,7	(+)	(+)	+	9	8,1 (4,6+3,5)	1,3		20,0 ⁰ / ₀
Aug.	0,5	neg.	neg.	Spur	5	7,8 (5,1+2,7)	1,8		27,0 ⁰ / ₀
Nov.		neg.	neg.	neg.	4	9,1 (4,5+4,6)	1,0		

cyten 6600 — Neutro. stabk. 1,5%, Neutro. segm. 21%, Eosinophile 0,5%, Monocyten 6,5%, Lymphocyten 70,5%. Senkungsreaktion 5/19/83. Hayem-Kurve.

Die Dystrophie wurde durch übertriebene ängstliche Diät bedingt; bei normaler Kost rasche Gewichtszunahme — 450 g in 10 Tagen —.

Epikrise: Bei diesem Kind handelt es sich um eine Zweiterkrankung nach vorheriger Enteritis mit Intoxikation, welche wiederholt mit Bluttransfusion und Plasma behandelt worden war. 5 Monate nach der durchgemachten Intoxikation, und 7 Monate nach der letzten Bluttransfusion stellt der Hausarzt Ikterus und Lebervergrößerung fest und weist das Kind ein. Es liegt weniger der Befund einer Hepatitis als derjenige einer schleichend entstandenen Cirrhose der Leber vor, welche weiterhin bis Ende 1948 in Abständen beobachtet worden ist. In diesem Falle kommt eine homologe Serumhepatitis in Betracht, da der zeitliche Abstand der Inkubationszeit derselben entspricht. Es war jedoch nie gepooltes Blut oder Plasma gebraucht worden, was diese Ätiologie weniger wahrscheinlich macht. Sie kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Verlauf unter Therapie mit Methionin und Cholinchlorid ist günstig; nach 14 Monaten kann ein Leberschaden nicht mehr nachgewiesen werden.

Besprechung der Fälle.

A. Hepatitis epidemica.

1. Klinisches Bild.

Von den 13 beschriebenen Fällen sind 10 als sichere Hepatitiden anzunehmen. Die 3 übrigen haben eine andere Ätiologie.

Die 9 Säuglinge (5 Knaben, 4 Mädchen) erkrankten in den ersten 6 Lebensmonaten. Auffallend ist, daß in der Literatur von 40 beschriebenen Fällen von Hepatitis epidemica und akuter gelber Leberatrophie nach Hepatitis epidemica des Säuglingsalters, 23 in der ersten Hälfte des ersten Lebensjahres erkrankten, 2 in der zweiten Hälfte, und von den übrigen ist leider die Zeit der Erkrankung unbekannt. Man kann daraus schließen, daß die jüngeren Säuglinge an Hepatitis epidemica vielleicht häufiger erkranken als die älteren, ohne daß wir diese Beobachtung zurzeit näher abklären können.

Von den 9 Säuglingsfällen sind 4 Frühgeburten, 3 haben einen Ikterus neonatorum durchgemacht, einer eine Diphtherie, einer eine Melaena leichten Grades, und einer hatte einen Brachyoesophagus mit einem Ulcus der Cardiagegend. Auffallend ist aber, daß bei 2 der erkrankten Säuglinge (Fälle 5 und 7) eine Prae-

toxikose oder sogar eine Toxikose bei Gastro-enteritis vorher bestand. Bei Fall 8 begleitet die «infektiös ausgelöste» Toxikose die Hepatitis.

Die Hepatitis epidemica verteilt sich jahresgemäß wie folgt: 1944: 3 Fälle — alle tödlich —; 1946: 1 Fall — ebenfalls tödlich, am Anfang der schweren Basler Epidemie von maligner Hepatitis epidemica —; 1948: 3 Fälle, und 1949 2 Fälle — alle gutartig —. Von den 9 Säuglingen sind nur noch 5 am Leben. Die Krankheit tritt im Spätwinter und im Frühling auf (Februar 1, März 1, April 3, Mai 1, Juni 1, Juli 1, Oktober 1). Der Verlauf ist unabhängig von der Jahreszeit.

Gleichzeitig mit den Säuglingshepatitiden kommen bei den 9 beschriebenen Fällen am selben Ort noch kleine Epidemien von Hepatitis epidemica vor (1 Fall ausgenommen).

Die Dauer des Ikterus läßt sich viel genauer bestimmen, als diejenige der Hepatitis. Die Gelbsucht ist bei den gutartigen Fällen 9 Tage bis 10 Wochen, bei den bösartigen 4 bis 12 Tage beobachtet worden (bei Fall 9 bestand sogar kein Ikterus).

Das präikterische Stadium dauert ca. 2–9 Tage bei den benignen Hepatitiden, eine Woche bis 17 Tage bei den malignen. Es weist meistens Magendarmstörungen (Erbrechen, Durchfälle), Pharyngitis auf. Nur 2 Fälle zeigen eine Lebervergrößerung in dieser Frühperiode.

Fieber wird nur gelegentlich beobachtet und meistens im Verlaufe einer interkurrenten Krankheit (Bronchitis, Enteritis). Eine Bradykardie wird nicht festgestellt, wie diese bei anderen Bradykardie auslösenden Krankheiten dieses Alters auch vermißt wird.

Nur 4 Fälle zeigen eine leichte Anämie. Eine Leukocytose mit Verschiebung nach links besteht in den ersten Ikterustagen. Die Prothrombinzeit ist meistens verlängert, bei einigen Fällen sogar nach einem Monat Krankheit noch, nur 2 gutartige Hepatitiden weisen normale Werte auf. Die Bilirubinwerte im Serum sind immer erhöht (4,3 bis 8,2 mg%) in den ersten 10 Tagen und nehmen mit der Zeit ab. Die Serumprobe nach *Hijmans van den Bergh* ist ebenfalls — direkt wie indirekt — immer positiv. Bei 2 Fällen sind die Blutphosphatasen erhöht. Der Thymoltest wird nur einmal durchgeführt und positiv gefunden. Die Takata-Reaktion, das Weltmannsche Koagulationsband und die Hayemsche Kurve weisen je nach Schwere und Stadium der Hepatitis von der Norm abweichende Ergebnisse auf.

Eine Bilirubinurie ist in den ersten Tagen immer vorhanden, später tritt aber nicht bei allen Fällen eine Urobilinurie auf. Eine Albuminurie wird nur gelegentlich und schwach ausgeprägt gefunden.

Die Stühle sind entfärbt und enthalten Fett und Fettsäure in den ersten Ikterustagen.

Eine Lebervergrößerung ist die Regel, sie fehlt nur bei 2 Säuglingen. Die Milz ist nur ausnahmsweise vergrößert (Fall 3).

Eine Abnahme des Körpergewichts kommt während des präiktischen Stadiums und der ersten Ikterustage vor. Nach 10 Tagen nimmt das Gewicht bei den gutartigen Fällen wieder zu. Bei 2 Fällen bleibt es am Anfang der Krankheit ca. 2 Wochen unverändert.

2. *Differential-diagnostische Bemerkungen.*

Alle diese 9 Fälle (1—9), — der Fall 10 ist eher als Komplement des pathologisch-anatomischen Teiles dieser Arbeit anzunehmen — sind als Hepatitis epidemica oder als akute gelbe Leberatrophie angesehen worden. Es wäre aber angezeigt, die anderen Affektionen mit Ikterus, die differential-diagnostisch in Betracht kommen, kurz nacheinander zu besprechen.

1. Ein Icterus gravis neonatorum läßt sich in der Mehrzahl der Fälle ausschließen. (Der Ikterus tritt zu spät ein, die Rhesusfaktorenverhältnisse sind normal, das Blutbild weist keine Erythroblastose und keine Anämie auf.) Ein Säugling (Fall 3) hatte diese Krankheit schon durchgemacht, als er an Hepatitis epidemica erkrankte.

2. Septischer Ikterus, wie er bei Pneumonie, Colipyurie, Typhus, Paratyphus, Ruhr, Malaria, Erysipel, Scharlach, Influenza, Cholera, Pest, Rückfallfieber, Tuberkulose vorkommt, ist sozusagen ausgeschlossen. Die typischen klinischen Symptome dieser Krankheiten fehlen bei den 9 Säuglingen (der Ikterus ist bei diesen Affektionen nur eine meist durch Leberschaden verursachte Begleiterscheinung).

3. Eine isolierte Lues der Leber beim Säugling ohne andere klinische Erscheinungen ist uns nicht bekannt; sie bewirkt meistens eine Milzvergrößerung, was hier gewöhnlich nicht der Fall ist. Die Anamnese und in gewissen Fällen die Untersuchung der Mutter (serologisch u. a.) ließen diese Diagnose ausschließen.

4. Eine Weilsche Krankheit und ein Gelbfieber lassen sich anamnestisch ausschließen. Bei diesen beiden Krankheiten sind dazu die Nieren viel schwerer betroffen als bei unseren Fällen.

5. Eine Serumhepatitis wäre eher möglich; von den 9 Fällen haben 6 Bluttransfusionen bekommen. Bei 3 wurden sie im ikterischen Stadium gegeben. Bei den 3 übrigen wurden sie 98 Tage (Fall 3), ca. 2½ Monate (Fall 6) und 8 Wochen (Fall 5) vor den ersten klinischen Symptomen der Hepatitis verabreicht. Da *Neeffe*, *Findlay* und *MacCallum* bei der Serumhepatitis mit einer Inkubationszeit von 6—20 Wochen rechnen, könnte man bei diesen 3 letzten Fällen eine Transfusionshepatitis annehmen. Beim Fall 5 erkrankte nach einiger Zeit die Pflegerin des Säuglings an einer Hepatitis, so daß eine Ansteckung mit Hepatitis epidemica angenommen werden muß. Hierdurch ist Serumhepatitis ausgeschlossen. Der Fall 6 könnte einer Serumhepatitis entsprechen; man weiß aber, daß zu der Zeit seiner Hospitalisation eine kleine Gelbsuchtsepidemie im Kinderspital unter dem Personal und einigen Kindern herrschte, so daß die Diagnose Hepatitis epidemica wahrscheinlicher ist. *Burckhardt* hat sich mit diesem letzten Fall beschäftigt und kommt auch zu dieser Diagnose, die bei der Sektion noch bestätigt ist. Auffallend ist beim Fall 3, daß das Kind gleichzeitig an der Hepatitis erkrankt wie der Säugling vom Fall 4, nachdem sie während ca. 10 Wochen voneinander getrennt waren: eigenartig ist auch, daß die Zwillingschwester, die jedesmal und gleichzeitig Blut vom selben Spender bekam und mit ihrer Schwester ständig in Kontakt war, nicht erkrankte; es kommt noch hinzu, daß nur individuelle Einzelblutspenden transfundiert wurden. Monocytose und Albuminurie sind häufige Symptome der Serumhepatitis; sie fehlen oder sind nur schwach angedeutet bei diesen 3 letzten Fällen.

6. Der Ikterus bei Stauung im großen Kreislauf, die seltenen Bilder der «maladie bronzée» und der Buhl- und Winckelschen Krankheit sind noch zu erwähnen. Die Stühle sind aber bei diesen Affektionen gefärbt, und die im Vordergrund stehenden Hautveränderungen und Insuffizienzerscheinungen des Kreislaufs fehlen bei allen unseren Fällen.

7. Anhaltspunkte für einen hämolytischen Ikterus gibt es keine, denn die Blutuntersuchungen und die pathologischen Leberfunktionsprüfungen schließen diese Diagnose aus.

8. Ein mechanischer Ikterus kann in manchen Fällen zur Differentialdiagnose stehen, am ehesten als eine partielle Stenose bei Hypoplasie der Gallenwege, die mit der Zeit behoben wird (Fall von *Finkelstein*). Diese Diagnose wurde bei den sezierten Fällen widerlegt. Bei den übrigen ist der Verlauf der Erkrankung für einen Retentionsikterus nicht befriedigend: die Gelbsucht tritt für eine angeborene Mißbildung etwas zu spät ein, die Heilung erfolgt auch merkwürdig rasch für einen mechanischen Ikterus.

9. Die Differentialdiagnose der seltenen Krankheitsbilder der Fälle 11—13 ist bei jedem Falle anschließend besprochen.

3. Pathologisch-anatomisches Bild.

Die Hepatitis epidemica im Säuglingsalter ist, wie bereits erwähnt, eine eher seltene Krankheit, und in der Literatur gibt es sozusagen keine Angaben über ihre pathologisch-anatomischen Veränderungen. Heute wird im allgemeinen angenommen (z. B. *Berglund*, von *Bormann*, *Herlitz* und *Norlén*, *Roulet*, *Selander*, *Wallgren*, *Werthemann*), daß diese Affektion Bilder verursachen kann, die der akuten und subakuten gelben Leberatrophie ähnlich sind. Es gilt nun, die schon beschriebenen Fälle dieses Krankheitsbildes zu studieren. Vor 1925 erwähnt die Literatur 11 solcher Fälle: *Hennoch* (2), *Skörmin*, *Politzer* (2), *Senator*, *Aufrecht*, *Brandenberg*, *Goldsmann*, *Stoos*, *Stransky*, nicht zu vergessen die miliaren Lebernekrosen von *Konschegg*. Es ist äußerst schwierig, alle diese Beobachtungen zu bewerten, denn die klinischen oder pathologischen Angaben dazu sind mangelhaft und die kritische Sichtung muß vieles ausscheiden. *Stoos* erwähnt eine akute gelbe Leberatrophie bei einem 4 Monate alten Säugling, der nach 12 Tagen Krankheit starb. Bei der Sektion zeigte die Leber multiple Nekrosen mit Zelldetritus, neugebildete Gallengänge und Lymphocyten an der Glissonschen Scheide. *Stransky* beschreibt einen Fall von Ikterus bei einem 1 Monat alten Säugling, der nach weiteren 4 Wochen starb. Die Leber zeigte viele zentrale Hämorrhagien mit Nekrosen der Epithelien und Gewebsneubildungen an der Peripherie. Erst *Wallgren* 1925 gibt klinisch und pathologisch die erste charakteristische Beschreibung von einer akuten gelben Leberatrophie, die sich bei einer Hepatitis epidemica im Säuglingsalter gebildet hat. Er bemerkt bei einer Gelbsuchtepidemie in Goeteborg 1925, daß 3 Kinder nach kurzer Erkrankung unter einem Bild starben, das der akuten gelben Leberatrophie ähnlich war. Darun-

ter befand sich ein Säugling von $2\frac{1}{2}$ Monaten; seine 5 Geschwister hatten nacheinander eine Hepatitis epidemica durchgemacht, worauf er selbst daran erkrankte und nach einem Ikterus von 23 Tagen starb. Bei der Sektion zeigte seine vergrößerte Leber eine Nekrose der Epithelien mit partieller Dissoziation der Zellbalken und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, begleitet von Rundzelleninfiltraten. Das Bild erinnerte im ganzen an eine beginnende Cirrhose. Die Gallenwege waren gut durchgängig. *Bencke* erwähnt 1932 einen Fall von gelb-roter Leberatrophie bei einem Säugling von 4 Wochen. Dem histologischen Befund der Leber nach könnte es sich um eine Hepatitis epidemica mit akutem Verlauf handeln. Die klinischen Angaben sprechen jedoch eher gegen diese Vermutung. *Ziegler* beschreibt 1941 eine akute gelbe Leberatrophie bei einem $3\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling; dieser starb an einem Ikterus, 11 Tage nach einer Herniotomie. Die vergrößerte Leber wies eine Nekrose der Epithelien und gallengangartige Wucherungen auf. *Gasser* erwähnt 1942 ebenfalls eine akute gelbe Leberatrophie bei einem $3\frac{1}{2}$ Monate alten Säugling. Die Leber wies weitgehende Nekrose des Parenchyms und an den peripheren Abschnitten der Läppchen entzündliche Infiltrate mit gallengangartigen Wucherungen auf. Der Verlauf war auch klinisch interessant: anfänglich Appetitlosigkeit und Fieber, 6 Tage später Ikterus und nach weiteren 4 Tagen Exitus.

Von den 13 Fällen, die im klinischen Teil dieser Arbeit beschrieben worden sind, sind 7 gestorben und in der pathologischen Anstalt Basel seziert oder mindestens untersucht worden (Fall 10). Die Histologie trennt 2 Fälle von den übrigen, denn sie weisen eigenartige pathologische Veränderungen auf, die wir im weiteren besprechen werden. Die restlichen 5 Fälle zeigen pathologische Bilder, wie sie am ehesten bei der «beginnenden akuten gelben Leberatrophie» im Verlaufe einer Hepatitis epidemica zu treffen sind.

Im 10. Fall findet man gleichartige Leberveränderungen bei einem 2jährigen Knaben. Diese Beobachtung paßt im engeren Sinne nicht zu dieser Arbeit, ist aber der Vollständigkeit halber von Bedeutung. Sie weist als einzige Veränderungen auf, die bei der Hepatitis epidemica mit perakutem Verlauf zu treffen sind, und ist somit eine Ergänzung der Arbeit von *Roulet* über die akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter. Die Krankheitsdauer beträgt nur 3 Wochen (Fälle von *Roulet*: 1 Monat, 1 Monat und 6 Tage.

und 1 Monat und 12 Tage); das ist zu lang, um klinisch von einem perakuten Verlauf reden zu können. Es läßt sich nicht entscheiden, ob dieses Bild durch eine herabgesetzte Resistenz oder durch einen sehr schleichenden toxischen Prozeß mit Hemmung aller Abwehr der Leber zu erklären ist.

Das histologische Bild des Falles 10 zeigt große Aehnlichkeit mit den Fällen von *Finlay* (Krankheitsdauer 1 Monat), von *Bergstrand* (Fall 12, mit einer Dauer von 1 Monat) und von *Werthemann* (erster perakuter Fall, abgesehen von der Dissoziation des Leberparenchyms durch die ödematöse Flüssigkeit). Die Nekrose und die Verfettung der Leberepithelien ist in den zentralen Abschnitten der Läppchen so weit fortgeschritten, daß man kaum noch eine intakte Zelle findet und daß ein Kollaps dieser Bezirke allmählich stattfindet. An der Peripherie sind noch einige Epithelien gut erhalten. Rundzelleninfiltrate (Histiozyten, Leukozyten) sind eher spärlich und befinden sich nur im Bereiche der Glissonschen Kapsel und an den peripheren Läppchenabschnitten. Die Leber zeigt anscheinend gar keine Regenerationserscheinungen. Vielleicht hat sich der toxische Prozeß zu rasch entwickelt. Das Stützgewebe ist nicht vermehrt. Es besteht ein deutliches Überwiegen des Zerfalls des Leberepithels im Vergleich zu den üblichen Vorgängen der Hepatitis epidemica (entzündliche Infiltrate und hepato-celluläre tubuläre Regenerate an der Peripherie).

Die Fälle 9 (Krankheitsdauer 1 Woche) und 6 (Krankheitsdauer 10 Tage — wobei der Knabe eher an einer Verblutung nach Gefäßarrosion bei ulcus der Cardiagegend als an einer Hepatitis starb —) weisen einen akuten Verlauf auf und zeigen pathologisch ähnliche Züge wie diejenigen von *Gasser* und *Ziegler*. Bei beiden besteht eine wesentliche Lebervergrößerung (Zunahme 22% und 38%). Die Lappen sind gleich entwickelt, die Konsistenz ist ziemlich fest und die Farbe gelblich. Auf der Schnittfläche ist der acinöse Aufbau etwas vergrößert. Die Gallenwege sind durchgängig.

Die Fälle 7 und 8 (Krankheitsdauer 3½—4 Wochen) lassen mehr als derjenige von *Wallgren* an einen subakuten Verlauf denken. Die Leber ist ebenfalls vergrößert (Zunahme 8% und 56%), fester, sogar etwas brüchig. Die Farbe ist ockerbraun und gelbgrünlich. Auf der Schnittfläche ist der Läppchenbau ebenfalls bewahrt und stellenweise vergrößert mit zahlreichen, unregelmäßig verteilten, dunkelbraunen bis grau-rötlichen Bezirken.

Die Histologie der 4 Fälle läßt folgendes feststellen:

1. Der Läppchenbau ist immer noch erkennbar, aber die Dissoziation der Leberzellbalken ist bei den subakuten Fällen noch ausgesprochener, — der Zerfall der Leberepithelien wird durch die allmähliche Zunahme des interstitiellen Bindegewebes begleitet (Fall 8) — als bei den anderen.

2. Bei den degenerativen Prozessen der Leberepithelien lassen sich alle Stadien verfolgen, die zur Nekrose führen (Hyperchromasie, Pyknose, Karyolyse des Zellkerns, Trübung, Vakuolisierung, Körner- und Schollenbildung des Zelleibs). Oft kommt es zu einer allmählichen feinen und groben Verfettung der Epithelien: gewisse Zellen sind sogar bis zur Unkenntlichkeit umgewandelt. In den betroffenen Leberbezirken führen diese Veränderungen oft zu einem «Kollaps». Bei den subakuten Fällen ist dieser «Kollaps» der Läppchen wegen der allmählichen Vermehrung des Stützgerüsts vielleicht etwas weniger ausgesprochen. Die besonders befallenen Bezirke sind fleckweise verteilt im Parenchym. Alle Läppchen sind von diesem Abbauvorgang betroffen. Es ist schwierig zu beurteilen, in welchen Abschnitten des lobulus diese degenerativen Veränderungen vorzugsweise stattfinden, denn bei den Fällen 10 und 9 sind die zentralen, bei den Fällen 6 und 7 die peripheren Bezirke hauptsächlich befallen und beim Fall 8 sind alle Abschnitte ungefähr gleichmäßig in Mitleidenschaft gezogen. Diese Feststellung entspricht dann der Beobachtung von *Eppinger*, wo die seröse Entzündung der Leber einmal mehr den zentralen, das andere Mal mehr den peripheren Raum betrifft. Ebenfalls ist nicht möglich zu beurteilen, wo der Prozeß anfängt, und in welcher Richtung er sich ausdehnt. Beim Fall 10 schreitet er sicher vom Zentrum nach der Peripherie, dagegen beim Fall 6 bekommt man den Eindruck von einer zentralwärts verlaufenden Degeneration.

3. Die Sternzellen sind im allgemeinen wenig betroffen, sie beteiligen sich nur aktiv bei der Phagocytose der abgestorbenen Leberepithelien.

4. Tubuläre Leberzellregenerate der Läppchenperipherie sind bei den Fällen 6, 7 und 8 sehr reichlich vorhanden; beim Fall 9 findet man sie nur vereinzelt. Über ihre Herkunft kann auch nicht mehr gesagt werden, als was *Roulet* von seinen 3 Kinderfällen berichtet.

5. Korbzellen von *Klebs* finden sich vereinzelt, und zwar nur

bei dem Fall, der eine beginnende Cirrhose aufweist. Diese Zellen entwickeln sich vielleicht erst spät im Verlaufe der pathologischen Veränderungen. *Roulet* hat sie regelmäßig gefunden bei den 3 Kinderfällen, welche sich ebenfalls in einem subakuten Stadium befanden. Weitere Untersuchungen werden diese Frage noch abzuklären haben.

6. Infiltrate von Entzündungszellen (polymorphkernige Leukozyten, Histiocyten besonders, Eosinophile beim Fall 7, Lymphocyten beim Fall 8) finden sich hauptsächlich in der Glissonschen Scheide und in den Interstitien der peripheren Lappchenabschnitte. Sie dringen durch die Disseschen Räume in Richtung des Lobulus-zentrums und phagocytieren die nekrotischen Leberzellen; sie werden aber bei keinem Fall in den zentralen Bezirken getroffen. Die Ausdehnung dieser entzündlichen Prozesse zeigt große Verschiedenheit; bei den akuten Fällen sind die Rundzellen vielleicht etwas reichlicher (Fall 9).

7. Das Gitterfasergerüst und das Bindegewebe der Glissonschen Scheide sind nur beim Fall 8 deutlich vermehrt. Diese Entwicklung ist dort so fortgeschritten, daß man von einer Kollagenisierung und beginnenden Cirrhose sprechen kann. So wird der Übergang von einer Hepatitis in eine Cirrhose einmal mehr bewiesen.

8. Die Blutkapillaren sind sehr wechselnd gefüllt, einige weit und prall, andere durch die Schwellung und Verfettung der Leber-epithelien komprimiert. Ödeme lassen sich äußerst selten nachweisen. Kein Fall zeigt eine seröse Hepatitis.

Die anderen Organe weisen folgende Befunde auf:

Nieren: Die Nieren zeigen alle eine mehr oder weniger starke Nephrose. Bei akuten Fällen Stauung mit beginnender Verfettung, welche bei den subakuten Fällen ausgeprägter ist.

Milz: Die Milz kann vergrößert oder verkleinert sein. Ihre Konsistenz ist sehr wechselnd. Auf der Schnittfläche ist die Follikelzeichnung sehr klein, auch unsichtbar. Bei der beginnenden Cirrhose ist die Milz auffallend vergrößert (Zunahme 141%). Diese Beobachtung entspricht den Feststellungen von *Werthemann* (größere und lockere Milz bei den subakuten Leberdystrophien). Histologisch sind die Follikel klein bis unsichtbar. Die Pulpa ist sehr blutreich. Eine Hämosiderose kommt nicht in allen Fällen vor.

Magen-Darm: Der Magen ist unauffällig, außer beim Fall 6 — Ulcus der Cardiagegend, welches schon vor der Hepatitis bestand. Die Schleimhaut des proximalen Dünndarms ist mehr befallen als

diejenige des übrigen Darmes. Sie weist oft eine Schwellung, eine Rötung und eine vermehrte Schleimsekretion auf. Bei den subakuten Fällen zeigt der ganze Darm eine Enteritis mit ebenfalls Ödemen und Hyperämie der Schleimhaut.

Pankreas: in den untersuchten Fällen unauffällig.

Ascites: besteht bei 80% der Fälle und beträgt 50—300 ccm gelblicher Flüssigkeit.

Herz: oft etwas schlaff, ohne Zeichen von brauner Atrophie oder trüber Schwellung, weist manchmal kleine Blutungen am Endokard auf.

Gefäße: Innenhäute gelegentlich ikterisch.

Lungen: unauffällig (außer Nebenfunden: Atelektase, Bronchitis, Pneumonie).

Lymphknoten: zeigen oft das Bild der subakuten Lymphadenitis mit Sinuskatarrh.

Gehirn: manchmal ödematös.

Nebennieren: gelegentlich Markhyperämie.

Knochenmark: In den untersuchten Fällen unauffällig.

Hämorrhagische Diathese: selten, in Form von feinen Blutungen an einzelnen Organen feststellbar.

Haut: fast immer ikterisch.

Zusammenfassend:

Neben den Leberveränderungen zeigen diese Fälle eine Nephrose, eine Enteritis, eine Lymphadenitis und einen Ikterus. Alle fünf Fälle weisen klinisch und pathologisch so große Ähnlichkeit mit den Bildern der Hepatitis epidemica auf, daß diese Diagnose angenommen werden muß, wenn man die Literatur berücksichtigt (Publikationen über Hepatitis epidemica und Leberdystrophie von Zenker, Wegerle, Salomon, Herxheimer, Finlay, Klemperer, Röfle, Herlitz und Norlén, Bergstrand, Benecke, Gaskell, Hirschberger, Popper, Rothe, Selander, Siegmund, Roulet — besonders interessant, da es sich um Kinderfälle handelt —, Vogt, Nicod, Werthemann und über Leberpunktionen von Krarup, Roholm, Iversen, Axenfeld und Bras, Köfler, Schrumpf, Dible, Chaptal-Casal-Jany und Bertrand, Kühn und Müller).

Differential-diagnostische Erwägungen sind im klinischen Teil behandelt, und was die Pathologie betrifft, so ist bekannt, daß eine akute gelbe Leberatrophie noch durch andere Ätiologien bedingt sein kann. Bekannt sind: Intoxikationen (Phosphor, Arsenwasserstoff, Kohlenmonoxyd, Blätterknollenpilz, Atophan, Pyrrolen, Al-

lylformiat, Sulfonamide), Infektionskrankheiten (Pneumonie, Erysipel, Typhus, Paratyphus, Diphtherie, Weilsche Krankheit, Gelbfieber, Leishmaniose), Colipyurie, Syphilis, Salvarsantherapie, Sepsis, Schwangerschaft. Alle diese ursächlichen Momente, meistens toxischer Natur, bedingen dann im allgemeinen auch an anderen Organen spezielle oder spezifische pathologische Veränderungen, die bei den 5 Fällen vollständig fehlen. Es bleiben noch gewisse Hepatitiden unklarer Genese, wie die Hepatitis interstitialis von *Wohlwill* zu erwähnen. Dabei handelt es sich möglicherweise um atypische Hepatitis epidemica oder um seltene Krankheiten, welche näher zu untersuchen wären.

Die 5 Fälle stellen die zeitliche Entwicklung der pathologischen Veränderungen bei der Hepatitis epidemica dar, denn jeder Fall entspricht einem Stadium der Erkrankung und zusammen entsteht ein relativ vollkommenes Bild davon. Degeneration der Leberepithelien, Entzündung an der Peripherie der Läppchen (Kombination von Hepatose und Hepatitis), später Bildung von tubulären hepato-cellulären Wucherungen in der gleichen Gegend, darauf Leberzellregenerate, Korbzellen, allmählicher Rückgang der entzündlichen Komponente, und mit der Zeit Zunahme des interstitiellen Bindegewebes mit Übergang in Cirrhose. (Das beschriebene Stadium der serösen Hepatitis — *Eppinger, Rößle* — ist in Übereinstimmung mit den Feststellungen von *Benecke, Borst, Vogt, Bückner, Kühn* und *Müller* uns nicht begegnet.) Man kann sich vorstellen, daß die Fälle, die zur Heilung gekommen sind, einmal vorher eines dieser Stadien, in wesentlich abgeschwächter Form, durchgemacht haben; die Veränderungen haben sich aber mit der Zeit mindestens teilweise zurückgebildet. Denn wenn eine cirrhotische Umwandlung vorliegt, kann sie nur bis zu einem gewissen Grad rückgängig gemacht werden. Es ist auch bekannt (*Axenfeld* und *Bras*), daß die Leberveränderungen bei der Hepatitis epidemica schon vor dem Ikterus bestehen; diese Beobachtung wird bei den Fällen 6 (Ikterus nur 3 Tage) und 9 (Ikterus nur am Todestag) bestätigt.

B. Gelbsucht anderer Genese.

Fall 11.

1. Klinisches Bild.

Klinisch war dieser Fall schwer abzuklären. Man konnte einen Icterus gravis neonatorum ausschließen (Rhesusverhältnisse normal: Vater, Mutter und Kind Rhesus +, keine Anämie) sowie einen

hämolytischen Ikterus (osmotische Resistenz der Erythrocyten normal). Die Mutter scheint während der Schwangerschaft keine Hepatitis epidemica durchgemacht zu haben. (Die Übertragung intra utero ist beschrieben worden — *Klingelhoefer, Blumer, Williams* —, aber *Selander* ist durch diese Fälle nicht überzeugt und läßt diesen Infektionsmodus nur als unsicher gelten.) Gegen eine Hepatitis epidemica sprechen eigentlich: Inkubationszeit, Fehlen der Prodrome, der sehr hohe Bilirubingehalt des Serums, die gefärbten Stühle. Dieses letzte Symptom sprach auch gegen einen mechanischen Ikterus. Eine Bluttransfusion wurde erst 2 Tage vor dem Tode gegeben, so daß eine Serumhepatitis nicht in Betracht kommt. Anhaltspunkte für eine Infektionskrankheit fehlen. Eine Lues war nicht auszuschließen, trotz Fehlen der anderen klinischen Symptome (keine Milzvergrößerung beim Säugling, Wassermannsche Reaktion bei der Mutter negativ). Die Diagnose konnte erst durch die Sektion gestellt werden.

2. Pathologisch-anatomisches Bild.

Dieser Fall ist eigenartig und wird pathologisch-anatomisch als Komplement dieser Arbeit aufgefaßt. Ausgedehnte Fibrose der Leber mit entsprechender Dissoziation des Läppchenbaues als Hauptbefund läßt an eine Cirrhose denken. Die Leberepithelien sind wenig betroffen, und die entzündlichen Infiltrate an der Peripherie der Läppchen sind nur spärlich vorhanden.

Es ist nicht bekannt, ob die Mutter des Säuglings während der Gravidität an einer Hepatitis epidemica sine ictero gelitten hat. Eine intrauterine Übertragung dieser Krankheit scheint hier nicht in Betracht zu kommen, denn solche histologische Leberveränderungen pflegen nicht bei der Hepatitis epidemica vorzukommen. Man könnte noch an eine fibrosis syphilitica denken, aber die sehr sorgfältigen Untersuchungen der Leberschnitte zeigten kein *Treponema pallidum*; dazu sind bei den Infiltratzellen die Plasmazellen nicht in auffallender Menge vertreten. Die klinischen Angaben lehnen diese Diagnose sowieso ab. Beim Icterus gravis neonatorum kommt es auch zu diffuser Leberfibrose (*Henderson* u. a.); im vorliegenden Fall sind die Rhesusfaktorenverhältnisse normal. Es wäre noch anzunehmen, daß das Kind im Uterus diffuse, vielleicht toxische Leberschäden erlitten hat; sie führten zur Epithelzerstörung mit leichter entzündlicher Reaktion an der Peripherie. Es handelt sich aber am wahrscheinlichsten um eine Leberfibrose bei einer kongenitalen Leberdystrophie, deren Ätio-

logie noch unklar bleibt. Spätere Untersuchungen werden vielleicht diesen eigenartigen Fall abklären.

Fall 12.

1. Klinisches Bild.

Es ist schwer anzunehmen, daß der Säugling an einer Hepatitis epidemica erkrankt war. Es hätte sich wiederum wie im Fall 11 um eine intrauterine Übertragung handeln müssen. Die Mutter hatte während der Gravidität keine Hepatitissymptome. Ein Icterus gravis und eine Serumhepatitis durch die wiederholten Bluttransfusionen wären noch möglich gewesen. Die Sektion widerlegte alle diese Hypothesen und ergab eine Entzündung der Papilla Vateri mit allen Zeichen eines mechanischen Ikterus. Später, nach der Erkrankung eines jüngeren Bruders wurde festgestellt, daß der Säugling an einem schweren Icterus gravis neonatorum litt. Die Veränderungen der Leber sprachen aber eindeutig für einen mechanischen Ikterus. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Icterus gravis, den wiederholten Bluttransfusionen und der Entzündung der Papilla Vateri bei Klappenbildung im Choledochus besteht, ist nicht deutlich ersichtlich.

2. Pathologisch-anatomisches Bild.

Der Fall 12 zeigt die typischen pathologischen Leberveränderungen beim Retentionsikterus (prall gefüllte Gallengänge, viel Gallenfarbstoff in den Epithelien und deren Zerfall in den zentralen Läppchenabschnitten). Es hieße die Grenzen dieser Arbeit überschreiten, wenn man noch alle ursächlichen Momente des mechanischen Ikterus im Säuglingsalter erwähnen würde (Mißbildungen, Lithiasis u. a.). Dieser Fall ist insofern bemerkenswert, als er der einzige uns bekannte ist mit einer reinen Entzündung der Papilla Vateri, die zu diesem Krankheitsbild geführt hat. Die entzündlichen Infiltrate sind in diesem Bereiche vorhanden, und die Serienschnitte beweisen, daß eine Mißbildung kaum in Betracht kommt. Dieser Befund entspricht dann den Forderungen von *Eppinger*; er bezeichnet einen Schwellungsprozeß an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus als dritte Form der serösen Leberentzündung. Bei unserer Beobachtung entsteht aber keine seröse Hepatitis — ob eine solche im Verlaufe der Erkrankung vorhanden war, läßt sich aber nicht ausschließen —, sondern ein Retentionsikterus. Dieser Fall bleibt für uns von einigem

Wert, denn er beweist, daß die Entzündung der Papilla Vateri trotz ihrer Seltenheit für die Ätiologie des mechanischen Ikterus nicht außer acht zu lassen ist.

Fall 13.

Differential-diagnostische Bemerkungen.

Die Diagnose Lebercirrhose scheint in diesem Fall berechtigt. Dieser Leberschaden beruht am ehesten auf der toxischen Enteritis. Eine Hepatitis epidemica ist eher unwahrscheinlich: die Gravidität der Mutter verlief ohne nachweisbare Leberaffektion, kein Bilirubin im Harn während des ersten Spitalaufenthaltes — allerdings später auch nicht regelmäßig —, atypischer Verlauf. Eine Serumhepatitis wäre, was die Inkubationszeit anbetrifft, noch möglich. Gewisse Punkte sprechen aber gegen diese Hypothese: keine Beschleunigung der Senkungsreaktion, keine Albuminurie. Gewisse Säuglingscirrhosen sind angeblich familiär (*Schuler, Gögl*), andere kommen auch als Folge eines Morbus gravis haemolyticus (*Bessis, Broman, Eggimann, Henderson, De Lange, Peters und Thoenes, Potter, Zollinger*), einer Intoxikation und einer Infektionskrankheit vor. Alle diese Aetiologien lassen sich hier widerlegen (Cirrhose nach Pneumonie ist nicht besonders häufig, und das Kind war schon gelb vor der Pneumonie). Dieser Fall war differentialdiagnostisch in diesem Sinne interessant, denn er unterscheidet sich in manchen Punkten von den 9 Hepatitisfällen.

Zusammenfassung.

Beschreibung der Hepatitis epidemica beim Säugling (klinisches und anatomo-pathologisches Bild nach Bearbeitung von 13 Gelbsuchtsfällen bei Säuglingen und bei einem 2jährigen Knaben). Besprechung der Differential-Diagnose, besonders der Serumhepatitis; gleichzeitig werden noch 3 seltene Gelbsuchtsfälle dargestellt: ein mechanischer Ikterus durch entzündliche Schwellung der Papilla Vateri, eine Leberfibrose und eine Lebercirrhose nach toxischer Enteritis. Die Wichtigkeit der Beziehungen zwischen der Hepatitis epidemica und der toxischen Enteritis werden hervorgehoben. Die anatomo-pathologischen Veränderungen der Hepatitis epidemica im Säuglingsalter beruhen auf der Untersuchung von 5 seziierten Fällen; sie weisen keinen wesentlichen Unterschied auf, verglichen mit denjenigen der Kinder späterer Altersstufen.

Summary.

Description of epidemic hepatitis in infancy (clinical picture and morbid anatomy after investigation of 13 cases of jaundice in infants and in one boy of two years). Discussion of the differential diagnosis, especially the serum hepatitis. At the same time three other rare cases of jaundice are described: one mechanical icterus caused by an inflammatory swelling of the papilla Vateri, a case of hepatic fibrosis and one of liver cirrhosis after toxic enteritis. The importance of the relation between epidemic hepatitis and toxic enteritis are emphasized. The anatomic changes caused by epidemic hepatitis in infancy were demonstrated in 5 cases; they do not differ from those found in older children.

Résumé.

Description de l'hépatite épidémique chez le nourrisson (images cliniques et anatomo-pathologiques basées sur 13 observations d'ictère chez des nourrissons et chez un enfant de 2 ans). Discussion du diagnostic différentiel, en particulier avec l'hépatite sérique; présentation à cette occasion de 3 cas d'ictère rare: un ictère de rétention par œdème de la papille de Vater, une fibrose du foie et une cirrhose hépatique après entérite toxique. Importance des relations entre l'entérite toxique et l'hépatite épidémique. Les modifications anatomo-pathologiques de l'hépatite épidémique du nourrisson reposent sur l'étude de 5 autopsies; les lésions sont sensiblement les mêmes que celles rencontrées chez l'enfant.

Literatur.

Ackermann: Virch. Arch. 115, 216 (1889). — Adler: Klin. Wschr. 700 (1929). — Albrich: Wien. Klin. Wschr. 54, 910 (1941). — Almering: Arch. f. Kinderhkde. 122, 35 (1941). — Andersen: Acta med. scand. 93, 209 (1937/38). — Andersen und Tulinius: Acta med. scand. 95, 496 (1938). — Aschoff: Pathologische Anatomie 1930; Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 44, 261 (1932). — Aßmann: Med. Welt 720 (1943). — Azenfeld und Bras: Frankf. Zschr. Path. 57, 147 (1942); 58, 220 (1944). — Bauer: Medizin. Klin. 1558 (1926). — Benecke: Beitr. Path. Anat. 88, 538 (1932); Zbl. Allg. Path. 82, 305 (1944). — Berglund: Acta med. scand. Suppl. 16, 526 (1925). — v. Bergmann und Stroebe: Lehrbuch der Inn. Med. Aßmann 1942. — Bergstrand: Über die akute und chron. gelbe Leberatrophy, 1930. — Bessis: La maladie hémolytique du nouveau-né, 1947, zit. nach Eggimann. — Bickel, Dubois und Ducommun: Revue méd. Suisse romande 79, 625 (1947). — Birch-Hirschfeld: Hdb. Kinderkrankheiten Gebhardt, IV, 812 (1886). — Bloch: Inaug.-Diss. Basel, 1939. — Blumer: J. Amer. Med. Ass. 80, 1873 (1923). — v. Bormann: Erg. Inn. Med. 58, 201 (1940). — v. Bor-

mann, Bader, Deines, Fischer, Unholtz, Batt und Lehmann: Zbl. Allg. Path. 81, 348 (1943). — Bossert: Hdb. Kinderhkde. Pfaundler-Schloßmann 1931; ebenda Ergänzungsband 1942. — Boxbüchen: Mschr. f. Kinderhkde. 29, 35 (1925). — Broman: Acta paediatr. 31, Suppl. 2 (1944). — Brugsch: Zschr. Klin. Med. 118, 435 (1931). — Buding: Med. Klin. 785 u. 835 (1943). — Burckhardt: Ann. Paediatr. 171, 29 (1948). — Burger: Dtsch. Med. Wschr. 687 (1943). — Cantacuzène: Presse méd. 26, 541 (1918). — Cathala und Ortholan: Zbl. Kinderhkde. 38, 629 (1941). — Chaptal, Cazal, Jany und Berthrand: Arch. franç. Pédiatrie 598 (1947). — Curschmann: Münch. Med. Wschr. 1783 (1915). — Dible, McMichael und Scherlock: Lancet 245, 402 (1943). — Doljanski und Roulet: Virch. Arch. 292, 256 (1934). — Doxiades und Kujath: Mschr. Kinderhkde. 94, 178 (1944). — Duvour, Desoille und Gaultier: Soc. Méd. Hôp. Paris. Rap. 1941. — Eggimann: Ann. Paediatr. 172, 73 (1949). — Ehrström: Acta med. scand. 65, 573 (1926/27). — Ellis: Diseases of Children Garrod 1949. — Eppinger: Wien. Med. Wschr. 289 (1922); Leberkrankheiten 1937. — Felsenreich und Satke: Arch. Med. Kinderhkde. 32, 21 und 149 (1923). — Findlay und Dunlop: Brit. Med. J. 1, 652 (1932). — Findlay und MacCallum: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. 31, 297 (1937), zit. nach Bickel. — Finkelstein: Lehrb. d. Säugl.krankh. 1938. — Fleisch: Jahrb. Kinderhkde. 60, 776 (1904). — Freudenberg: Ann. Paediatr. 172, 66 (1949). — Freudenberg und Brühl: Lehrb. der Kinderhkde., Degkwitz 1933. — Gasser: Arch. Kinderhkde. 126, 1, 49 (1942). — Geiser: Ann. Paediatr. 159, 293 (1942). — Girthmüller: Klin. Wschr. 593 (1943). — Glanzmann: Einführung in die Kinderhkde. 1946. — Goebel: Lehrb. der Kinderhkde., Bamberger 1944. — Goegl: Wiener Beitr. z. Kinderhkde. I, 1947. — Goeters: Med. Klin. 340 (1943). — Goldsmann: Zbl. Kinderhkde. 12, 22 (1922). — Gutzeit: Münch. Wschr. 185 (1942); Zschr. Klin. Med. 142, 422 (1943). — Hart: Berl. Klin. Wschr. 54, 285 (1917). — Haßmann: Arch. Kinderhkde. 117, 32 (1939). — Helly: Verh. Dtsch. Path. Ges. 20, 507 (1909). — Henderson: Arch. Dis. Child. 17, 49 (1942). — Herlitz und Norlén: Acta paediatr. scand. 6, 87 (1926/27). — Herzheimer: Berl. Klin. Wschr. 53, 19 (1916); Beitr. Path. Anat. 72, 56, 349 (1924). — Heß: Münch. Med. Wschr. 235 (1939). — Hirschberger: Acta paediatr. scand. 18, 482 (1936). — Iversen und Roholm: Acta med. scand. 102, 1 (1939). — Junet: Revue méd. Suisse romande 58, 537 (1938). — Jungel: Arch. Kinderhkde. Beiheft 25, 127 (1942). — Kammerer: Münch. Med. Wschr. 275 (1942). — Kathe: Zbl. Gesamt. Kinderhkde. 41, 672 (1943). — Kissel: Jahrb. Kinderhkde. 48, 235 (1898). — Kleinschmidt: Lehrb. der Kinderhkde. Feer, 1941. — Klemperer, Kilian und Heyd: Arch. of Path. 2, 744 (1926). — Kofler: Zschr. Klin. Med. 138, 744 (1940). — Konsensegg: Virch. Arch. 241, 385 (1923). — Kramer und Rewerts: Münch. Med. Wschr. 527 (1943). — Krarup und Roholm: Acta med. scand. 108, 306 (1941); Klin. Wschr. 193 (1941). — Kühn: Beitr. Path. Anat. 109, 589 (1945). — Kujath: Dtsch. Med. Wschr. 849 (1943); Zbl. Bakt. 145, 46 (1944). — Lainer: Klin. Wschr. 215 (1940). — La Manna: Virch. Arch. 300, 398 (1937). — De Lange und Janssen: Ann. Paediatr. 165, 213 (1945). — Lenhart: Mschr. Kinderhkde. 37, 137 (1927). — Lepehne: Erg. Inn. Med. 20, 221 (1921); Klin. Wschr. 1042 (1926); Münch. Med. Wschr. 1421 (1928). — Lindstedt: Acta med. scand. 59, 209 (1923); Münch. Med. Wschr. 170 (1923). — Löffler: Gastro-enterologia 68, 113 (1943); ebenda 69, 258 (1944). — Lürmann: Berl. Klin. Wschr. 20 (1885). — Lys: Gesundheit u. Wohlfahrt 4, 1

(1944). — *MacCabe* und *Finlay*: J. Amer. Med. Ass. 105, 859 (1935). — *Maizels*: Lancet 2, 451 (1946). — *Marchand*: Beitr. Path. Anat. 17, 206 (1895). — *Markoff*: Schw. Med. Wschr. 2 (1944); Gastro-enterologia 70, 24 (1945). — *Meier*: Schw. Med. Wschr. 857 (1943). — *Meythaler*: Klin. Wschr. 21, 681 (1942). — *Minkowski*: Med. Klin. 17, 491 (1921). — *Mjasnikoff* und *Tschilipenko*: Zschr. Klin. Med. 110, 141 (1929). — *Müller*: Arch. Kinderhkde. 114, 39 (1938); Schw. Med. Wschr. 797 (1947); Beitr. Path. Anat. 110, 264 (1949). — *Naunyn*: Dtsch. Med. Wschr. 2017 (1911). — *Neeffe*, *Milner* und *Shernock*: Amer. J. Med. Sc. 207, 626 (1944). — *Neeffe*, *Stokes* und *Gellis*: Amer. J. Med. Sc. 210, 561 (1945). — *Nicod*: Schw. Med. Wschr. 1025 (1944). — *Nordmann*: Med. Klin. 1746 (1925). — *Olivet*: Klin. Wschr. 307 (1926). — *Peters*: Beitr. Path. Anat. 92, 531 (1934). — *Pick*: Berl. Klin. Wschr. 54, 451, 481 (1917). — *Popovici* und *Luca*: Mschr. Kinderhkde. 70, 57 (1937). — *Popper*: Zschr. Klin. Med. 131, 161 (1937). — *Porter*: Abts. Pediatrics 1924. — *Potter*: Amer. J. Dis. Child. 68, 32 (1944). — *Ratkowski*: Ann. Paediatr. 154, 40 (1940). — *Reber*: Schw. Med. Wschr. 981 (1930). — *Roeßle*: Schw. Med. Wschr. 4 (1929). — *Roeßle* und *Roulet*: Maß u. Zahl in der Pathologie. — *Rohmer*, *Willemin*, *Clog* und *Sacrez*: Path. Infantile 1943/45. — *Roholm* und *Iversen*: Acta path. microb. scand. 16, 427 (1939); Zbl. Allg. Path. 75, 94 (1940). — *Roholm*, *Krarup* und *Iversen*: Erg. Inn. Med. 61, 635 (1942). — *Rothe*: Frankf. Zschr. Path. 51, 1 (1938). — *Roulet*: Ann. Paediatr. 159, 283 (1942); Virch. Arch. 310, 436 (1943). — *Ruge*: Erg. Inn. Med. 41, 1 (1931); Med. Welt 77 (1932). — *Salomon*: Berl. Klin. Wschr. 54, 112 (1917). — *Schrumpf*: Ann. d'Anat. Path. 9, 17 (1932). — *Schuler*: Münchn. Med. Wschr. 434 (1941). — *Schürmann* und *MacMahon*: Virch. Arch. 291, 47 (1933). — *Schüttenhelm*: Münch. Med. Wschr. 930 (1921). — *Selander*: Acta pediatr. 23, Suppl. 4; Kinderärztl. Praxis 8, 202 (1937); Acta pediatr. 26, 451 (1939). — *Siede* und *Meding*: Klin. Wschr. 1065 (1941). — *Siegmund*: Münch. Med. Wschr. 463 (1942); Virch. Arch. 311, 180 (1943). — *Skörmin*: Jahrb. Kinderhkde. 56, 176 (1902). — *v. Stark*: Jahrb. Kinderhkde. 47, 215 (1898). — *Staub*: Helvetica med. acta 14, 344 (1947). — *Stoos*: Hdb. Kinderhkde. Pfaundler 1910. — *Stransky*: Mschr. Kinderhkde. 23, 500 (1922). — *Thoenes*: Mschr. Kinderhkde. 65, 225 (1936). — *Thoma*: Lehrb. allg. Path. 1894. — *Vermehren*: Amer. J. Dis. Child. 63, 814 (1942). — *Virchow*: Virch. Arch. 32, 117 (1864). — *Voegt*: Münch. Med. Wschr. 76 (1942); Klin. Wschr. 348, 763 (1943). — *Vogt*: Med. Welt 595 (1942). — *Wallgren*: Acta med. scand. 26, 118 (1928); Acta pediatr. 9, Suppl. 2 (1930); Med. Welt 3 (1932). — *Wegerle*: Frankf. Zschr. Path. 15, 89 (1914). — *Werthemann* und *Bodoky*: Schw. Zschr. Path. u. Bakt. 10, 175 (1947). — *Werthemann*: Bull. Schw. Akad. Med. Wiss. 4, 43 (1948). — *Wickström*: Acta pediatr. 28, 385 (1941). — *Williams*: J. Amer. Med. Ass. 80, 532 (1923). — *Wohlwill*: Schw. Zschr. Path. u. Bakt. 2, 240 (1939). — *Zenker*: Arch. Klin. Med. 10, 167 (1872). — *Ziegler*: Ann. paediatr. 157, 129 (1941); Ann. paediatr. 161, 331 (1943). — *Ziesche*: Mschr. Kinderhkde. 88, 259 (1941). — *Zinck*: Zschr. Kinderhkde. 62, 782 (1941). — *Zollinger*: Helv. paed. acta Suppl. II (1946).

